

Aus der Neurologischen Klinik des Klinikums Steglitz
der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. M. Straschill
Leiter der Abteilung: Prof. Dr. P. Marx

**DL-Propranolol (Dociton^R)
in der Akut-Behandlung der Migräne**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ines Lachmund
Bad Rehburg

1984

Aus der Neurologischen Klinik des Klinikums Steglitz
der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. M. Straschill
Leiter der Abteilung: Prof. Dr. P. Marx

DL-Propranolol (Dociton^R)
in der Akut-Behandlung der Migräne

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ines Lachmund
Bad Rehburg

Referent: Prof. Dr. R. Schiffter,

Neurologische Abteilung des Krankenhauses Am Urban

Korreferent: Prof. Dr. W. Girke

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 03.12.1984

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
2. Definition und Klassifikation der Migräne	6
3. Pathogenese der Migräne	11
4. Therapie der Migräne	33
4.1. Beta-Rezeptorenblocker in der Behandlung der Migräne	37
4.1.1. Zum Verständnis beta-adrenerger Rezeptoren	37
4.1.2. Typologie der Beta-Rezeptorenblocker	39
4.1.3. Pharmakologie von DL-Propranolol, Nebenwirkungen und Kontraindikationen	41
4.1.4. Anwendung von DL-Propranolol in der Migräne	43
5. Versuchsbeschreibung und Ergebnisse	45
6. Diskussion	60
7. Zusammenfassung	69
8. Literaturverzeichnis	72
9. Lebenslauf	85

1. Einleitung

Der therapeutische Nutzen von Propranolol, einem Beta-Blocker, in der Behandlung der Migräne ist seit mehr als zehn Jahren bekannt. 1966 berichteten Rabkin u. a. von einem Patienten, der unter regelmäßiger Propranolol-Therapie aus kardiovaskulärer Indikation stand und als Nebeneffekt eine auffällige Besserung seines zusätzlich bestehenden Migräneleidens bemerkt hatte (76). In einem weiteren Bericht von Békés u. a. aus dem Jahre 1968 wird geschildert, daß bei einem Arzt, der seit fünfundzwanzig Jahren an Migräne litt und Propranolol zur Behandlung von Extrasystolen einnahm, sowohl die Extrasystolen als auch die Migräne verschwanden (9). Diese Befunde wurden zur Überprüfung aufgegriffen und führten in der Vergangenheit zu einer Reihe von Untersuchungen in verschiedenen Ländern, die die rezidivprophylaktische Wirksamkeit von Propranolol bei Migräne an zahlreichen Patienten bestätigten (11, 22, 30, 46, 61, 90, 96, 98). Vor allem auf Grund der ersten Zufallsbeobachtungen, daß Propranolol unter der Dauermedikation die Migräne-Häufigkeit und -intensität senkte und weniger aus pharmakologisch begründbarer Sicht wurde es bisher fast ausschließlich unter dem Aspekt seiner vorbeugenden Wirksamkeit bei regelmäßiger täglicher Einnahme erprobt. Klinische Erfahrungen mit diesem Medikament für die Akut-Behandlung der Migräne liegen bisher nur aus einer Veröffentlichung vor (93). Angeregt einerseits durch die günstigen Ergebnisse bei der Langzeit-Behandlung und alarmiert andererseits durch zunehmend häufiger zu beobachtende Nebenwirkungen des Ergotamins, sahen finnische Autoren in Propranolol eine mögliche Alternative zur Anfallskupierung. Sie fanden in ihrer als Pilot-Studie charakterisierten Untersuchung gute Behandlungseffekte nach einmaliger oraler Applikation. Diese vorläufig positive Aussage und die Tatsache, daß zwischenzeitlich pharmakologische Einzelheiten über die Wirkungsweise von Propranolol in der Migräne-Behandlung vorliegen, gaben den Anlaß, den möglichen Wert dieses Medikamentes für die Einzelanwendung bei selten auftretenden Migränefällen genauer

zu untersuchen.

Dazu wurde eine kontrollierte Doppel-Blind-Studie im Cross-Over-Verfahren an 21 Patienten durchgeführt, deren Ergebnis beschrieben und diskutiert wird. Zuvor sind einige Voraussetzungen näher zu erläutern. Für die Fragestellung dieser Studie war es zum einen wichtig, die klinischen Erscheinungsformen der Migräne zu definieren, um so zu einer geeigneten Patientenauswahl zu kommen; zum anderen sind Kenntnisse über die Pathogenese der Migräne erforderlich, um den therapeutischen Effekt von Propranolol zu verstehen. Mit der Symptomatologie und Klassifikation der Migräne befaßt sich das nächste Kapitel. Anschließend werden die vermuteten Ursachen der Migräne beschrieben und neuere Theorien, die heute in der Migräneforschung diskutiert werden, dargestellt. Einen Überblick über therapeutische Möglichkeiten und pharmakologische Daten gibt das darauf folgende Kapitel. Neben anderen bewährten Migränemedikamenten werden insbesondere die Stellung der Beta-Blocker in der Behandlung der Migräne betrachtet, pharmakologische Merkmale beschrieben und allgemeine Überlegungen über beta-adrenerge Rezeptoren und ihre funktionelle Bedeutung angestellt.

2. Definition und Klassifikation der Migräne

Migräne wird zu den vaskulären Kopfschmerzformen gerechnet. Innerhalb der Gruppe vaskulärer Kopfschmerzen lassen sich neben der Migräne vaskuläre Kopfschmerzen anderer Genese unterscheiden. Auf diese wird im folgenden nur soweit eingegangen, als Unsicherheiten in der Zuordnung bestehen. Andere Kopfschmerzformen, vaskulären und nichtvaskulären Ursprungs, werden nicht beschrieben. Für das Thema dieser Arbeit ist nur der Begriff "Migräne" näher zu erläutern.

Versucht man das Krankheitsbild zu beschreiben, so stößt man rasch auf Schwierigkeiten: die Migräne kann unter so mannigfaltigen Symptomen auftreten, daß es schwerfällt, ein einheitliches Schema zu finden.

Auch mit der folgenden Charakterisierung

- anfallsweise auftretende, rezidivierende Kopfschmerzen
- einseitiger Kopfschmerz
- variable Begleiterscheinungen

wird zunächst nur eine unscharfe Definition erreicht (100). Nicht jeder paroxysmale Kopfschmerz hat etwas mit Migräne zu tun. Bezüglich Lokalisation und Intensität des Schmerzes, möglicher Begleitsymptome, Dauer und Häufigkeit der Anfälle besteht eine erhebliche Variabilität. Kein Symptom tritt so konstant und zugleich krankheitsspezifisch auf, daß ihm ein pathognostisch unverwechselbarer Charakter zukommt. Nicht einmal der Kopfschmerz ist obligatorisch für die Diagnose der Migräne (50). Mit Soyka läßt sich feststellen: "Es gibt nicht die Migräne schlechthin, vielmehr eine Reihe von Syndromen, die sich auf Grund bestimmter klinischer und pathophysiologischer Gemeinsamkeiten dem Oberbegriff Migräne zuordnen lassen. Dabei können im einzelnen so gravierende phänomenologische Unterschiede vorkommen, daß Zweifel an einer gemeinsamen pathophysiologischen und nosologischen Grundlage verständlich werden" (86).

Trotz aller Besonderheiten lassen sich einige Merkmale herausstellen, die zwar nicht als pathognomonisch, aber doch als

relativ charakteristisch bezeichnet werden können:

Schmerzlokalisation: Von der Mehrzahl der Migränekranken (etwa 2/3) wird der Kopfschmerz als einseitig oder zumindest als seitenbetont beschrieben. Vorzugsweise tritt er frontal auf (50, 86).

Anfallsdauer: Der Migräneanfall dauert in der Regel einige Stunden bis zu zwei Tagen. Selten einmal kann es dazu kommen, daß der Schmerzzustand ungewöhnlich lange, nämlich über mehrere Tage oder sogar Wochen hinweg persistiert. In letzterem Fall wird von einem Status migränosus gesprochen (86).

Begleiterscheinungen: An erster Stelle sind hier vegetative Symptome wie Übelkeit und Erbrechen zu nennen. Häufig besteht das Gefühl allgemeiner Abgeschlagenheit und eine Überempfindlichkeit gegenüber den verschiedensten äußeren Reizen, vor allem in Form einer Licht- und Lärmscheu; gelegentlich kommt es zu Durchfall oder einer auf den Anfall folgenden Harnflut und weiteren vegetativen Symptomen wie Frösteln, Schweißausbrüchen, Heißhunger. Im Vorbeginn oder auch im weiteren Verlauf des Migräneanfalls können flüchtige ophthalmoneurologische oder andere cerebrale Symptome auftreten. Häufig sind wenig charakteristische Visusstörungen. Das Flimmerskotom, ein im homonymen Gesichtsfeld auftretendes Blitzen und Flimmern, das im Zentrum beginnt und sich im Verlauf von 5 bis 10 Minuten allmählich in die Peripherie ausdehnt, kommt als typisches Vorzeichen bei 30 bis 50 Prozent der Migränekranken vor. Selten sind sensible Störungen, die fast immer an der Hand und homolateral um den Mund beginnen (cheiro-orale Form) und eine motorische Schwäche, die die sensible Störung zumeist begleitet. Eine Aphasie von seiten der dominanten Hemisphäre ist in Verbindung mit sensiblen oder motorischen fokalen Symptomen häufig, allerdings oft sehr kurzdauernd. Die Rückbildung geschieht innerhalb von Minuten bis Stunden, selten erst innerhalb von Tagen. Irreversible Lähmungen bzw. Gesichtsfeldausfälle sind zwar selten, kommen aber doch vor (50, 67, 86).

Nach dem klinischen Erscheinungsmuster werden mehrere Verlaufsformen der Migräne unterschieden. 1961 wurde in den USA ein für den internationalen Gebrauch entworfenes Klassifikationsschema erstellt (17). Dieses Schema des "Ad-hoc Committee on the Classification of Headache" gilt für den Bereich "Migräne" allgemein als unzureichend. Zum einen werden von vielen Autoren die Theorien über die Pathogenese der Migräne, die Anfang der sechziger Jahre Grundlage der Einteilung waren, nicht mehr uneingeschränkt akzeptiert; zum anderen kann die Symptomatologie der Migräne - wie beschrieben - sehr variabel sein. Nur bei einer begrenzten Zahl von Patienten sind die Anfälle immer gleich. Häufiger ist, daß das eine oder andere Symptom bei einem Anfall vorhanden ist, beim nächsten aber fehlt. Visuelle, sensorische oder motorische Phänomene können vor und während des Anfalls auftreten. Sie können flüchtig sein, länger dauern oder - nachdem sie früher transitorisch verliefen - sogar irreversibel sein. Es ergeben sich in der Praxis häufig Überschneidungen, die die Festlegung auf die eine oder andere Erscheinungsform erschweren. In der Literatur finden sich Vorschläge über andere Klassifikationsmöglichkeiten, überzeugend durchgesetzt hat sich bislang keine (58, 73). So ist es bis heute üblich, sich aus Gründen einer einheitlichen Handhabung und mangels eines verbindlichen anderen Klassifikationsschemas an die Einteilung des "Ad-hoc Committee" zu halten. Dieses Schema wurde auch bei der Patientenauswahl für diese Studie zugrunde gelegt:

1. klassische Migräne oder ophthalmische Migräne = periodische, anfallsartige Kopfschmerzen mit vegetativen Symptomen und scharf definierten transitorischen visuellen, sensorischen oder motorischen Begleiterscheinungen vor Beginn des Anfalls
2. einfache Migräne = ohne die unter 1 genannten Prodromalerscheinungen, aber fakultativ mit Erbrechen und Übelkeit. Dazu gehören auch nicht typisch halbseitige, aber anfallsartige periodische Kopfschmerzen

3. hemiplegische Migräne oder *Migraine accompagnée* = Kopfschmerzzustände, verbunden mit sensorischen oder motorischen Phänomenen anhaltenden Charakters während und nach der Kopfschmerzphase.

Angaben über die Häufigkeit der Erscheinungsformen sind zum Teil unterschiedlich. Während Soyka die klassische und einfache Migräne beide als etwa gleichhäufige Verlaufsform angibt, macht die einfache Migräne nach Mummenthaler und Heyck 2/3 aller Migräneanfälle aus. Für die *Migraine accompagnée* wird eine Beteiligung von 12 Prozent am Geschehen aller Migräneanfälle angegeben (67).

Auf die Beschreibung einiger sehr seltener Formen der Migräne, die hier der Vollständigkeit halber genannt werden, wird nicht eingegangen:

ophthalmoplegische Migräne
basiläre Migräne
dysphrenische Migräne
abdominelle Migräne.

Nicht berücksichtigt wird in der oben genannten Einteilung der Cluster-Kopfschmerz, ein Kopfschmerzsyndrom, das in der Klassifikation des "Ad-hoc Committee" noch unter Migräne genannt wird. Diese Kopfschmerzform wird heute von vielen Autoren (26, 57) nicht mehr als Sonderform der Migräne aufgefaßt, sondern stellt ein eigenes Krankheitsbild innerhalb vaskulärer Kopfschmerzen dar. Seine klinische Abgrenzung gegenüber der Migräne dürfte auf Grund seines typischen Erscheinungsbildes selten Probleme machen.

Schwierigkeiten in der Zuordnung können sich dagegen für die Begriffe "Spannungs-Kopfschmerz, vasomotorischer Kopfschmerz und einfache Migräne" ergeben. In der deutschsprachigen Literatur ist der Spannungs-Kopfschmerz unterschiedlich definiert. Während ihn Heyck als Daueranspannung der Nacken-

muskulatur und Schmerzen auf nervöser Basis sieht, zählen ihn Mummenthaller und Soyka zu den vasomotorischen Kopfschmerzformen (Cephalaea vasomotorica). Klinisch handelt es sich bei dieser Erscheinungsform um einen diffusen, gelegentlich auch seitenbetonten, häufig okkzipitalen Kopfschmerz ohne anfallsartigen Beginn oder besondere Begleitsymptome. Auch die einfache Migräne ist nicht immer streng einseitig, vegetative Symptome können fehlen und die Dauer kann in Ausnahmefällen über Tage persistieren, so daß Verwechselungen vorkommen können. Sicheres Unterscheidungskriterium ist nur der anfallsartige Charakter bei der einfachen Migräne. Im englischsprachigen Schrifttum gibt es den Begriff Cephalaea vasomotorica nicht. Die hierher gehörigen Fälle werden dort entweder dem Begriff "Tension Headache" oder der "einfachen Migräne" zugerechnet, häufig auch nicht voneinander unterschieden. Die Diskussion darüber, ob beide Kopfschmerzformen eine gemeinsame pathophysiologische Grundlage haben, die in der Bezeichnung "Migräne" aufgeht, ist nicht abgeschlossen (3, 6, 14).

3. Pathogenese der Migräne

Schmerzen im Kopf- und Gesichtsbereich sind an bestimmte Strukturen innerhalb und außerhalb des Schädels gebunden. In einer Serie von anatomischen Studien am Menschen, die unterschiedlichen Schmerzstimuli (mechanische und elektrische Reizung) ausgesetzt waren, entwickelten Wolff und Ray 1940 eine Topographie der schmerzempfindlichen Strukturen im Kopfbereich (100). Mit sensiblen, für einen schmerzhaften Reiz empfänglichen Endigungen versehen sind alle extrakraniell gelegenen Gewebe mit einer Ausnahme: das äußere Periost des Schädels ist wenig oder gar nicht schmerzempfindlich. Intrakraniell sind die venösen Sinus und sinusnahen Venen, Arterien der Dura mater und die großen Arterien der Hirnbasis schmerz-sensibel sowie Teile der Dura mater an der Schädelbasis in Nähe der großen Gefäße. Nicht schmerzempfindlich sind das Hirnparenchym und die feineren Gefäße, das Ependym, der Plexus choroideus, die Pia mater, die Arachnoidea und die dem Schädeldach anliegende Dura mater. Drei Hirnnerven mit sensiblen Anteilen (Nervus trigeminus, Nervus vagus und Nervus glossopharyngeus) sowie der zweite und dritte Zervikalnerv sind für die Fortleitung und Lokalisation von Schmerzen am Kopf verantwortlich. Vereinfachend werden die Schmerzen der Strukturen oberhalb des Tentorium cerebelli über den Nervus trigeminus geleitet und frontal, parietal oder temporal empfunden. Occipitale Schmerzen stammen von Strukturen unterhalb des Tentorium cerebelli und werden vermittelt über den Nervus glossopharyngeus, den Nervus vagus und die oberen Zervikalnerven.

Schmerzauslösend war in den oben genannten Experimenten vor allem an den intrakraniellen Arterien die mechanische Manipulation wie Zug an den Gefäßen oder Verlagerung derselben. So läßt sich verstehen, daß zum Beispiel intrakranielle raumfordernde Prozesse mit Verschiebung und Druck auf die genannten Strukturen Kopfschmerzen auslösen. Neben diesen mechanischen Faktoren spielen biochemische Reize eine Rolle bei der Schmerzauslösung und -unterhaltung. Blut oder eine Ent-

zündung erzeugen ebenfalls eine schmerzhaft Reizung der Meningen und der Gefäße im Subarachnoidalraum.

In ihren Experimenten über Histamin-induzierten Kopfschmerz konnten Wolff und Mitarbeiter weiter zeigen, daß auch die Dilatation von Kopfarterien Schmerz bereitet (100). Dabei war nicht das Histamin allein für die schmerzhaft Gefäßerweiterung verantwortlich, sondern ein pathophysiologisches Geschehen, das Wolff als Druck-Dehnungs-Theorie formulierte: der allgemeinen Gefäßerweiterung, die auf Histamingabe folgt, geht eine raschere Erholung des systemischen Blutdrucks voraus, die noch erschlafte Kopfarterien unterliegen einer schmerzhaften druckpassiven Dehnung durch den Wiederanstieg des Gefäßinnendrucks. Die Intensität der Kopfschmerzen war dabei proportional dem Ausmaß der Dilatation der Kopfarterien. Vor allem die großen Arterienstämme der Hirnbasis waren am Histamin-induzierten Kopfschmerz beteiligt.

Für die Verursachung des Migränekopfschmerzes nahmen Wolff und seine Mitarbeiter eine ähnliche Gefäßerweiterung an, nur daß sie - basierend auf der Beobachtung und sphygmographischen Registrierung einer erhöhten pulsatorischen Dehnung der Arteria temporalis superficialis - die schmerzhaft Dilatation beschränkt auf überwiegend extrakranielle Gefäßabschnitte vermuteten. Durch Injektion von Ergotamin (einer gefäßverengenden Substanz) ließ sich sowohl ein Nachlassen des Schmerzes wie auch eine Verminderung der Pulsamplitude an diesem Gefäß feststellen. Die Beteiligung intrakranieller Arterien an der gefäßdilatatorischen Schmerzphase spielt nach Wolffs Auffassung nur eine geringe Rolle (100).

Neurologische Symptome wie Flimmerskotome und Gesichtsfelddefekte gehören zu den häufigsten von Wolff beobachteten Vorzeichen des Migräne-Kopfschmerzes. Für dieses in aller Regel schmerzfreie Vorstadium nahm er eine andere Ursache an. Durch Inhalation einer kleinen Menge von Amyl-Nitrit (einer gefäßerweiternden Substanz) ließ sich bei einem seiner Patienten ein Gesichtsfelddefekt in der Prodromalphase eines Migränean-

falls zum Verschwinden bringen. Dieser Effekt ließ sich während der gesamten Dauer der Störung mehrfach reproduzieren. Atmete die Versuchsperson bei einem weiteren Anfall eine größere Menge Amyl-Nitrit ein, so kam es zu einem Abfall des systemischen Blutdrucks auf eben noch meßbare Werte und der Gesichtsfelddefekt nahm zu. Für Wolff war damit der Nachweis erbracht, daß in der Prodromalphase erstens intracerebrale Gefäßveränderungen auftreten und zweitens eine Minderperfusion für die klinische Manifestation verantwortlich ist. Folglich nahm er an, daß diese Phase von einer Vasokonstriktion geprägt ist.

Die Vorstellungen Wolffs von zeitlich aufeinander folgenden Phasen im Migräneverlauf - einer schmerzfreien, durch intracerebrale Vasokonstriktion gekennzeichneten und einer schmerzhaften, auf extrakranieller Vasodilatation beruhenden - sind bis heute ein wesentliches Fundament der Migränekforschung geblieben. Sie haben auch zu kontroversen Meinungen Anlaß gegeben. Heyck fand an den Erklärungen Wolffs einige Unstimmigkeiten (50). Nach seinen Erfahrungen ist der Migräneanfall nicht regelmäßig von einer vermehrten Pulsation der äußeren Arterien begleitet, andererseits ist mindestens ebenso häufig ein Hervortreten oberflächlicher Venen speziell in der Frontotemporal-Region zu sehen. Darüber hinaus haben die meisten Migränekranken in der Kopfschmerzphase ein fahles, aschgraues Aussehen, eher einer Mangeldurchblutung der Kopf- und Gesichtshaut entsprechend als der postulierten Durchblutungssteigerung. Aus diesen beiden Beobachtungen schloß Heyck, daß die dysregulatorischen Gefäßvorgänge des Migräneanfalls sich offenbar nicht auf den arteriellen Gefäßschenkel und noch weniger nur auf seine großen Äste allein beschränken, sondern venöse Gefäße davon ebenso betroffen sein müßten. Er vermutete, daß diese Veränderungen (arterielle und venöse Gefäßdehnung sowie eine offensichtlich leidende Gewebsdurchblutung) auf einem gemeinsamen Störmechanismus beruhen, der nur in der peripheren Strombahn gelegen sein kann. In Analogie zum klinischen Bild cerebraler arterio-venöser Aneurysmen mit sichtbarer Erweiterung zuführender Arterien, histo-patho-

logisch nachweisbarer Parenchymschädigung infolge ungünstiger Durchblutung der Kapillaren und angiographisch zu sehender starker Erweiterung der regional abführenden Venen nahm er für den Migräneanfall eine funktionelle Störung mit Eröffnung arterio-venöser Kurzschlüsse in der Gefäßperipherie an. Dem Kapillarnetz wird bei diesem Shunt-Mechanismus das Blut entzogen, der Widerstandsabfall erzeugt ein erhöhtes Durchblutungsvolumen mit vermehrtem Pulsieren und einer Dehnung der dem Kapillarnetz vorgeschalteten Arteriole und das Blut ergießt sich mehr oder weniger widerstandslos in die ebenfalls überfüllte und gedehnte ableitende Vene. Dies erklärt nach seiner Meinung die äußerlich sichtbaren Veränderungen schlüssiger. Für die Entstehung des Schmerzes hält er ebenfalls einen peripheren Angriffspunkt für wahrscheinlicher. Die zartwandigen, dünnen Arteriolen, die noch über eine sensible Innervation verfügen, sind dem Druck-Dehnungs-Schmerz mehr ausgesetzt als die größeren proximalen Arterien. Auch der Austritt von schmerz erzeugenden humoralen Substanzen ist an diesem Gefäßabschnitt eher möglich. Die entstehende Gewebsazidose senkt zudem die Schmerzschwelle.

Die Frage nach den kausalen Zusammenhängen der Gefäßstörungen und ob diesen biochemische Prozesse vor- oder nachgeordnet sind, läßt Heyck offen. Am Vorhandensein anatomisch vorgebildeter arterio-venöser Anastomosen im äußeren Kopfbereich hatte er wenig Zweifel. Unter Hinweis auf alte Untersuchungen von Suquet am Kaninchenohr ging er davon aus, daß arterio-venöse Anastomosen auch in den Endabschnitten extrakranieller Gefäßgebiete beim Menschen vorkommen. Beweise für die Existenz solcher Anastomosen auch an intrakraniellen Gefäßen lagen 1956, als Heyck seine Shunt-Theorie erstmals beschrieb, nur vereinzelt aus pathologisch anatomischen Untersuchungen vor (51). Dennoch nahm er auf Grund seiner klinischen Beobachtungen an, "daß im Gehirn offenbar die gleichen arterio-venösen Kurzschlüsse vorkommen können, wie sie an extrakraniellen Gefäßen wahrscheinlich zu machen sind" (51). 1965 untersuchten Rowbotham und Little die Blutversorgung der menschlichen Dura und konnten das Vorhandensein zahlreicher arterio-venöser Ana-

stomosen in den Meningen bestätigen (77). Nach ihrer Ansicht sind durchaus auch "Steel"-Effekte in den kleinen Meningealgefäßen möglich und könnten der Erklärung rindennaher fokaler neurologischer Defektsymptome dienen. 1973 veröffentlichten Kerber und Newton eine genauere Beschreibung der Makro- und Mikrostruktur duraler Gefäße (56). Danach besteht ein dichtes kapilläres Netzwerk, das sich in der Arachnoidea verzweigt und von zwei Arten von Zuflüssen gespeist wird. Ein Teil - sogenannte sekundäre Anastomosen - entspringt einer primären Anastomose, der Verbindung größerer Meningealarterien an der Oberfläche der Dura mater untereinander, und geht direkt an das Kapillarbett in die Tiefe. Ein anderer Teil der sekundären Anastomosen bleibt oberflächlich und schickt Arteriolen zu den Kapillaren in der Arachnoidea. An der Ausbildung arterio-venöser Shunts sind vor allem diejenigen sekundären Anastomosen in der tieferen Schicht der Dura beteiligt, die direkt einer primären Anastomose entspringen.

Als Beweis für seine Shunt-Theorie legte Heyck Messungen über die arterio-venöse Sauerstoffdifferenz ($av DO_2$) im Migräneanfall vor. Ähnlich wie dies vom arterio-venösen Aneurysma her bekannt war, erwartete er auch hier eine verminderte Differenz, da ja bei einem derartigen funktionellen Kurzschluß ein mehr oder weniger großer Teil des arteriellen Blutes ohne Teilnahme am Stoffwechsel die Anastomosen passiert und eine entsprechende arterielle Durchmischung des venösen Blutes hervorruft. Die Ergebnisse dieser Messungen (durch Punktion einer beliebigen Arterie gewonnenes Blut als Bezugsgröße für den Sauerstoffgehalt und Entnahme von venösem Blut aus dem oberen Bulbus der Vena jugularis interna zur Bestimmung der jeweiligen $av DO_2$) an Patienten zeigen, daß im Migräneanfall die $av DO_2$ auf der Schmerzseite im Mittel aller Meßwerte auf 1,5 Vol.% sank, als Ausdruck einer verminderten Sauerstoffausschöpfung, während sie auf der Gegenseite 3,5 Vol.% (bei allerdings nur drei simultan gemessenen Fällen) betrug. Nach Beendigung des Anfalls stieg die $av DO_2$ auf der Schmerzseite im Mittel auf 4,1 Vol.% nahe dem Normalwert Gesunder wieder an. Nach Gabe von Dihydroergotamin, einem zuverlässigen ge-

fäßaktiven Medikament zur Behandlung der Migräne, kam es bei den gleichen Patienten 15 Minuten nach intravenöser Injektion zum Wiederanstieg der $av\ DO_2$ auf teilweise sogar bessere Werte als dem definierten Normalzustand. Heyck wertete dies im Sinne einer Erhöhung der Sauerstoffbilanz durch die regulative Wirkung der Droge an den terminalen Gefäßen. Zum Teil allerdings wurde das Dihydroergotamin im abklingenden Migräneanfall verabreicht, so daß nicht ganz klar wird, ob der pharmakologische Einfluß den Wiederanstieg der $av\ DO_2$ bewirkt hatte oder der spontane Verlauf dafür verantwortlich war.

Zusammenfassend formulierte Heyck seine Vorstellungen - im Unterschied zum Wolffschen Modell - so: nicht die seiner Meinung nach schwer zu verstehende zeitliche Aufeinanderfolge zweier entgegengesetzter Gefäßveränderungen führt zu fokal neurologischen Symptomen einerseits und Schmerzen andererseits, sondern diese beruhten auf ein und dem selben Vorgang am peripheren Gefäßsystem. Je nach klinischem Erscheinungsbild könnten extra- oder intrakranielle Gefäßabschnitte oder beide betroffen sein.

Spiering und Saxena bezweifelten, ob die Bestimmung der $av\ DO_2$ eine geeignete Methode sei, die spontane Entstehung arterio-venöser Shunts zu belegen (88). Sie untersuchten am Katzenhirn das Verteilungsmuster der Hirndurchblutung mit der Mikrosphären-Technik unter gleichzeitiger Bestimmung der $av\ DO_2$ und des Karotis-Blutflusses. Radioaktiv markierte Mikrosphären von $15\ \mu$ Größe wurden in die Arteria carotis communis injiziert. Auf Grund der unterschiedlichen Gefäßdurchmesser (größer als $20\ \mu$ bei arterio-venösen Anastomosen, kleiner als $15\ \mu$ bei Kapillaren) konnten die Mikrosphären ungehindert in den venösen Kreislauf gelangen oder wurden in den Kapillaren festgehalten und verlegten diese. Etwa $1/3$ des Karotis-Blutflusses passierte arterio-venöse Anastomosen. Die $av\ DO_2$ dieses "Shunt-Blutes" war nicht niedriger als die vor Injektion der Mikrosphären bestimmte $av\ DO_2$ des normal zirkulierenden Blutes. Wurde die Durchblutung der Arteria carotis communis gesteigert, so nahm auch die $av\ DO_2$ des Shunt-Blutes

proportional der geänderten Durchströmung ab. Die Autoren schlossen daraus, daß die Änderung der $av\ DO_2$ wesentlich von der Durchblutungsgröße und -geschwindigkeit abhängt und die Erniedrigung der Differenz nicht als "Shunt-Index" im Sinne von hämodynamischen Veränderungen in terminalen Gefäßabschnitten zu werten sei.

Stimmen die Autoren also in diesem Punkt mit Heyck nicht überein, so bestätigen sie seine Shunt-Theorie aus anderer Sicht (89). In einem ähnlichen Tierexperiment wie oben beschrieben untersuchten sie den Einfluß von Ergotamin auf die cerebrale Blutverteilung im Arteria carotis interna-Stromgebiet. Sie konnten zeigen, daß unabhängig von der durch Vaskonstriktion bedingten Verminderung des Karotis-Blutflusses unter Ergotamin eine Umverteilung des intracerebralen Blutvolumens auftrat, und zwar zugunsten einer vermehrten kapillären Perfusion. Wurden zuerst 65 Prozent der Mikrosphären in den Kapillaren festgehalten und 35 Prozent über arterio-venöse Anastomosen ins venöse System abtransportiert, so änderte sich das Verhältnis nach Ergotamin im Sinne von 90 Prozent zu 10 Prozent. Wenn Ergotamin, so schlossen die Autoren, als bekanntermaßen zuverlässiges Migränemedikament einen deutlichen vasokonstriktorischen Effekt auf arterio-venöse Anastomosen hat, wie dies nach dem vorliegenden Experiment angenommen werden muß, kann ihre mögliche Bedeutung in der Pathogenese der Migräne nicht ignoriert werden.

Die weitaus geläufigere Annahme ist jedoch, daß sich die Gefäßveränderungen an großen Kopfarterien und ihren Ästen abspielen. Allerdings geben weder die klinisch neurologischen Defektzustände noch verschiedene Methoden der Hirndurchblutungsmessungen sicheren Aufschluß über das betroffene Gebiet. Bei der Migraine accompagnée und auch bei der klassischen Migräne mit einem prodromalen Flimmerskotom wird in aller Regel ein Vasospasmus in den Endaufzweigungen der intracerebralen Gefäße vermutet. Bruyn weist darauf hin, daß sich die neurologischen Symptome nicht zwangsläufig - wie dies häufig geschieht - auf kortikale Läsionen zurückführen lassen (13).

Für das in aller Regel homonym auftretende Skotom beispielsweise wird gewöhnlich ein Vasospasmus der Arteria calcarina oder pialer Gefäße der Arteria cerebri posterior mit der Folge einer transitorischen Ischämie in der Sehrinde verantwortlich gemacht. Bruyn hält eine vaskuläre Störung im Corpus geniculatum laterale für ebenso wahrscheinlich. Mißempfindungen an den oberen Extremitäten, die auf eine kortikale Durchblutungsstörung zurückzuführen sind, manifestieren sich gewöhnlich als handschuhförmig, bei der Migräne sind jedoch überwiegend entweder nur die radialen oder ulnaren Finger betroffen. Auch die Dysaesthesien im Gesichtsbereich, die häufig einseitig den Zungenrand, die Lippen und die Wange betreffen und das Augen-Nase-Gebiet aussparen, sind vom Verteilungsmuster her nicht typisch für eine kortikale sensible Läsion. Ausgestanzte cheiro-orale und unilaterale Dysaesthesien an den Fingern, bisweilen auch beider Hände, kommen oft gemeinsam vor. Da die betroffenen Gebiete auf dem Gyrus postcentralis nicht benachbart sind, ist ihr gleichzeitiges Auftreten mit einer kortikalen Minderperfusion schwer zu verstehen. Nach Bruyns Meinung könnten sowohl Sehstörungen als auch sensible Symptome auf das Thalamus-Gebiet bezogen werden. Er nimmt an, daß eine Reduktion des cerebralen Blutflusses vom Arteria basilaris-Gebiet ausgeht und sich nach rostral ausbreitet.

Studien über Hirndurchblutungsmessungen tragen zum Problem der Lokalisation vaskulärer Störungen wenig bei; zum Teil sind die Methoden der Isotopen-Technik zu ungenau (bei der üblicherweise verwendeten Methode wird entweder das Isotop inhaliert oder intravenös verabreicht und verteilt sich im extra- und intrakraniellen Gefäßsystem), zum Teil ergaben sich Schwierigkeiten, geeignete Patienten im geeigneten Moment für die Untersuchung zur Hand zu haben.

O'Brien berichtete von 7 Patienten in der Prodromalphase und 10 Patienten in der Kopfschmerzphase, die er mit der Isotopen-Inhalationsmethode untersuchte (69). Bei ersteren fand er eine durchschnittliche Reduktion der kortikalen Perfusion von 23 Prozent, bei letzteren eine achtprozentige Steigerung der

Hirndurchblutung. Beide Phasen bei ein und dem selben Patienten konnten nicht gemessen werden; der im Migräneanfall jeweils erhaltene Wert des cerebralen Blutflusses wurde verglichen mit "Normalwerten" im anfallsfreien Zustand. Im einzelnen bestand bei 7 Patienten mit Prodromalerscheinungen keine Korrelation zwischen klinischem Defekt und Reduktion der cerebralen Durchblutung in entsprechenden Arealen der kontralateralen Hemisphäre. Mit der genaueren Methode einer intraarteriellen Isotopen-Injektion in die Arteria carotis interna konnten Skinhøj und Paulsen eine beträchtliche Verminderung der cerebralen Durchblutung mit Maximum über der parietalen Region feststellen bei einem Patienten mit Dysaesthesien der rechten Hand (84). Bei einem anderen Patienten, den Skinhøj mit der gleichen Methode untersuchte, war unmittelbar vor Anfallsbeginn der cerebrale Blutfluß zunächst insgesamt geringfügig vermindert; dann bekam der Patient ein Flimmerskotoom und zur selben Zeit trat eine diffuse Reduktion des cerebralen Blutflusses von im Mittel 20 Prozent im Vergleich zum kurz davor bestimmten Wert auf (83). Das etwas spätere Muster in der Kopfschmerzphase zeigte neben umschriebenen Gebieten der Minderperfusion auch solche mit einem erhöhten Durchblutungsvolumen. Andere Untersucher fanden mit der Isotopen-Meßmethode ein im wesentlichen einheitliches Bild von einer zumeist diffusen und allgemeinen Reduktion des cerebralen Blutflusses in der Prodromalphase und einer ebenso meist unspezifischen Durchblutungssteigerung während der Phase der Kopfschmerzen (24, 62).

Die wenigen cerebralen Angiographien, die eine Veränderung der Gefäßverhältnisse in Zusammenhang mit Migräne zeigten, wurden zumeist bei Patienten mit neurologischen Symptomen durchgeführt und beschränken sich auf die Darstellung des Carotis interna-Kreislaufes. Duke berichtete über einen Fall, wo der Beginn der Migräneprodomi mit einer angiographisch sichtbaren Vasokonstriktion der Arteria carotis interna coinziidierte (23). Walsh beschrieb eine Engstellung der intrakraniellen Gefäßabschnitte der Arteria carotis interna bei 2 Patienten mit ophthalmoplegischer Migräne ohne zu vermerken, ob die Unter-

suchungen im Beginn des Anfalls oder in der Schmerzphase durchgeführt wurden (95). Bickerstaff sah 48 Stunden nach Beginn der Augensymptomatik bei einem Fall mit ophthalmoplegischer Migräne im Angiogramm eine Vasokonstriktion der ipsilateralen Arteria carotis interna in Höhe des Sinus cavernosus (10).

In einer neueren Arbeit teilen japanische Autoren eine interessante Beobachtung mit (63): bei einer nach dem neurologischen Untersuchungsbefund unauffälligen Patientin mit zehnjähriger Migräneanamnese (einfache Migräne) führten sie aus differentialdiagnostischen Gründen eine Serie von cerebralen Angiographien durch. Im rechtsseitigen Kopfschmerzanfall fanden sie bei einem rechtsseitigen Angiogramm eine Erweiterung aller intrakraniellen Gefäßabschnitte der Arteria carotis interna, während die extrakraniellen Gefäße im Kaliber unauffällig waren. Nach Abklingen der Kopfschmerzattacke acht Tage später waren im linksseitigen Karotisangiogramm Spasmen im Bereich der vorderen und mittleren Hirnarterie zu sehen bei normalem Verhalten der extrakraniellen Gefäße. Zwei weitere Angiogramme aller Gefäßgebiete (2 und 6 Wochen später) zeigten, ohne daß in der Zwischenzeit erneut Kopfschmerzen aufgetreten waren, weiterhin konstant irreguläre Kaliberschwankungen der intrakraniellen Arteria carotis interna und eine beiderseitige segmentale Vasokonstriktion der Arteria cerebri media, der Arteria cerebri anterior und der vertebro-basilären Gefäßäste. Die extrakraniellen Gefäße zeigten auch bei diesen weiteren Angiogrammen normale Kaliber. Die Autoren betonten, daß eine andere Genese der auffälligen Gefäßanomalien durch umfangreiche Zusatzdiagnostik ausgeschlossen werden konnte, räumen allerdings ein, daß sich eine geringfügige Subarachnoidalblutung der sofort und auch später durchgeführten Lumbalpunktion möglicherweise entzogen haben könnte. Sie halten nach ihren differentialdiagnostischen Erwägungen, der Unwahrscheinlichkeit technisch bedingter Artefakte und bei Vorliegen eines normalen kranialen Computertomogramms die gefundenen Gefäßveränderungen für transient, am ehesten im Sinne einer Migräopathogenese.

Eine andere neuere Fallbeschreibung veröffentlichten zwei amerikanische Untersucher (35): bei einer 33-jährigen Frau, die seit sechs Jahren an anfallsartigen, kurzdauernden und heftigen Kopfschmerzen rechtsseitig litt, führten sie zunächst im kopfschmerzfreien Intervall eine cerebrale Angiographie mit Darstellung aller Gefäßabschnitte durch, die zu dem Zeitpunkt normale Verhältnisse zeigte. Das Angiogramm der rechten Arteria carotis wurde zur besseren Darstellung der intracerebralen Zirkulation etwas später wiederholt. Das Aufsuchen und die Einführung der Katheterspitze in dieses Gefäß gelang problemlos. Bei Kontrastmittelinjektion traten die bekannten Kopfschmerzen auf und das Angiogramm zeigte Spasmen der Arteria cerebri media und der Arteria cerebri anterior sowie an der Katheterspitze in der Arteria carotis interna. Dort kam die Kontrastmittelsäule infolge des Spasmus zum Erliegen. Während dieser proximale Effekt wahrscheinlich artefiziell bedingt war, kann die Vasokonstriktion an zwei intracerebralen Gefäßen nach Meinung der Autoren damit nicht erklärt werden. Die Identität der Kopfschmerzen von der Lokalisation, Intensität und Dauer ohne und mit Angiographie ließen sie als auslösende Ursache für die Migräne die beschriebenen intracerebralen Gefäßveränderungen annehmen.

Vor allem die beiden letztgenannten Beispiele - vorausgesetzt man betrachtet sie als Beitrag zur Pathogenese der Migräne - lassen erkennen, daß unterschiedliche, sich an größeren intracerebralen Arterien abspielende vaskuläre Störungen mit dem Syndrom Migräne korrelieren können. Im ersten Fall hatte sich im Kopfschmerzanfall auf der betroffenen Seite eine intracerebrale Vasodilatation gezeigt, während im späteren kopfschmerzfreien Zustand eine länger persistierende intracerebrale Vasokonstriktion ohne ein klinisches Defektsyndrom nachweisbar war. Im zweiten Fall ging eine intracerebrale Gefäßverengung mit Kopfschmerzen einher. Allgemeiner gefaßt führt dies zur Frage, ob Begleitsymptome und Schmerzen eines Migräneanfalls allein eine vasogene Erklärung finden und ob nicht ganz andere Störfaktoren dafür vorliegen, denen Gefäßveränderungen nur nachgeschaltet sind.

Lance stellte Überlegungen darüber an, ob Migränekranke ein vielleicht genetisch determiniertes Reaktionsmuster im Stoffwechsel der Katecholamine besitzen, das diese Patienten empfindlicher auf Streß reagieren läßt (58). Streß als "Trigger"-Faktor und eine pathologisch erhöhte Bereitschaft, darauf mit einer veränderten Aktivität zu reagieren, könnte zu neuronalen und vaskulären Reaktionen führen, die klinisch als Migräne bezeichnet werden. Der Kopfschmerz ist dabei vielleicht nur eine beiläufige Erscheinung, die wie jeder andere Schmerzzustand dazu dient, den Organismus auf eine mögliche Gefahr aufmerksam zu machen.

Lord und Duckworth vermuten, daß verschiedenen klinischen Erscheinungsbildern der Migräne den Gefäßtonus unterschiedlich beeinflussende Vorgänge zugrunde liegen. Sie unterteilten Migränepatienten mit neurologischen Defektsymptomen in zwei Gruppen: solche bei denen die Begleiterscheinungen vor dem Kopfschmerzanstfall auftraten und solche, die diese während der Kopfschmerzphase hatten (60). Im Blut der Patienten der zweiten Gruppe entdeckten sie zirkulierende Immunkomplexe und Hinweise für eine Komplimentaktivierung in klassischer Weise. Bei entsprechenden Untersuchungen der anderen Patientengruppe fanden sie weder das eine noch das andere. Die Ergebnisse weisen darauf hin, daß Immunkomplexe möglicherweise eine Rolle in der Pathogenese derjenigen Kopfschmerzpatienten spielen, deren neurologische Symptome nur während der Kopfschmerzphase auftreten.

Diese zum einen sehr allgemein gehaltene und zum anderen isoliert gebliebene Betrachtungsweisen sind sehr hypothetisch. Konkreter befaßte sich die Migräneforschung in den letzten Jahren mit biochemischen Substanzen und Vorgängen, die eine Gefäßreaktion und Schmerzen auslösen können. Ausgehend von der Beobachtung, daß Vasodilatation allein - zum Beispiel ausgelöst durch Wärme, Sauerstoffmangel oder mechanisch durch Injektion größerer Mengen physiologischer Kochsalzlösung - häufig ohne Schmerzen einhergehen und Histamin - wie aus den Wolffschen Experimenten bekannt - wahrscheinlich mit zur Schmerzauslösung beiträgt, faßte Dalessio diese Phase des Mi-

gräneanfalls als eine Art "sterile Entzündung" auf (19). Begünstigt durch die Vasodilatation kommt es zur Transsudation schmerz erzeugender Substanzen in die Gefäßwände und das perivaskuläre Gewebe. Schon Wolff hatte auf die Entstehung eines perivasalen Ödems bei länger bestehender Vasodilatation hingewiesen und dies als eine dritte Phase des Migräneanfalls beschrieben (100). Heute werden mehrere verschiedene Substanzgruppen mit potenten biologischen Eigenschaften vermutet, die am Migräneanfall beteiligt sind. Dazu zählen Amine (Serotonin, Katecholamin, Epinephrin und Nor-Epinephrin, Histamin, Tyramin, Phenyläthylamin), Polypeptide (Bradykinin und Angiotensin) und freie Fettsäuren einschließlich der Prostaglandine (33). Viele der Substanzen sind direkten oder indirekten Konzentrationsbestimmungen im Blut zugänglich. Hinter allen Meßergebnissen steht die Frage, ob die gefundenen Werte etwas aussagen über die Ursachen der Migräne oder ob sie nur ihre Auswirkungen erkennen lassen.

An der Regulation des Gefäßtonus sind vaskuläre Rezeptoren beteiligt. Bedeutung in der Pathogenese der Migräne haben vor allem adrenerge, serotonerge und histaminerge Rezeptoren (79). Mangel oder Überschuß an Aminen oder Neurotransmittern können so zu den pathologischen Gefäßreaktionen führen, die den Migräneanfall verursachen oder begleiten. Stimulation von Alpha-Rezeptoren erzeugt eine Vasokonstriktion an großen intra- und extrakraniellen Arterien und Arteriolen; Stimulation von Beta-Rezeptoren führt an den meisten Gefäßabschnitten des intra- und extrakraniellen Systems zur Vasodilatation. Histamin bewirkt an den großen kraniellen Arterien eine über H-1-Rezeptoren vermittelte Vasokonstriktion und eine über H-2-Rezeptoren ausgelöste Vasodilatation; an den Arteriolen führt Stimulation beider Rezeptor-Typen gleichsinnig zu einer Vasodilatation (79). Die Wirkung des Serotonins an Kopfarterien ist unterschiedlich. Sie hängt vom Ausgangszustand der Gefäße, dem betroffenen Gefäßabschnitt und der Konzentration des im Blut befindlichen Serotonins ab. In vitro-Experimente zeigen, daß hohe Konzentrationen von Serotonin an großen intracerebralen Arterien eine Vasokonstriktion erzeugen, die sowohl über Serotonin- wie auch Alpha-Rezeptoren

vermittelt wird (5, 25, 66, 79). Dabei muß die cerebrale Durchblutung in vivo insgesamt nicht abnehmen. An kleineren cerebralen Gefäßen wird ein gefäßerweiternder Einfluß von Serotonin vermutet, so daß die Aufrechterhaltung der Gesamtdurchblutungsgröße wahrscheinlich auf diesen gegenteiligen Effekten beruht (79).

Die Hypothese, daß 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) mit Migräne zu tun hat, wurde in den fünfziger Jahren aufgestellt. Auf der Suche nach Substanzen, die vasoaktiv und schmerzauslösend sind, beobachtete Ostfeld, ein Mitarbeiter Wolffs, daß nach intravenöser Injektion von Serotonin bei vier von dreizehn Patienten heftige Kopfschmerzattacken auszulösen waren, wobei diese prompt mit einem Serotonin-Antagonisten unterbrochen werden konnten (72). In der Folge nahm man an, daß Migräne - zumindest teilweise - auf einem Überschuß an Serotonin im Blut beruhe. Sicuteri wies Anfang der sechziger Jahre eine vermehrte Ausscheidung von 5-Hydroxyindolessigsäure, dem Hauptmetaboliten des Serotonins, im Urin von Patienten während des Kopfschmerzanfalls nach (82). Einige Jahre später bestimmten Lance und Mitarbeiter die Serotonin-Blutspiegel im Verlauf der Migräne und fanden überraschenderweise nicht den erwarteten Konzentrationsanstieg, sondern eine signifikante Verminderung des zirkulierenden Serotonins (59). Erst die genauere Betrachtung der Vorgänge, die mit der Serotoninwirkung und Thrombozytenfunktion verbunden sind, konnte in den letzten Jahren nähere Aufklärung bringen. Etwa 90 Prozent des gesamten Serotonins im Blut ist in den Thrombozyten gespeichert. Durch Formveränderung und Aggregation der Blutplättchen wird Serotonin freigesetzt. Eine Reihe humoraler Substanzen (u. a. Katecholamine, ADP, Kollagen, Serotonin selbst, freie Fettsäuren) können diesen Prozeß induzieren (36). Normalerweise stehen Aggregation und Disaggregation in einem konstanten Verhältnis im Blut zueinander. Experimentell ließ sich nachweisen, daß die Thrombozyten von Migränekranken eine erhöhte Stimulations- und Aggregationsbereitschaft zeigen (15, 36, 52, 55); auch im kopfschmerzfreien Intervall reagieren Thrombozyten von Migränekranken nach den Ergebnissen einiger

Untersucher bei in vitro-Stimulation rascher mit einer Formveränderung, Zusammenklumpung und Serotonin-Freisetzung als die Thrombozyten gesunder Kontrollpersonen (18, 21, 54). Nach einer heute von vielen Autoren vertretenen Meinung kommt es infolge einer pathologischen Thrombozyten-Aktivität zu einer abnormen Serotonin-Freisetzung im Beginn des Migräneanfalls und einer dadurch induzierten initialen Vasokonstriktion an cerebralen Arterien. Die rasche Elimination des Serotonins, meßbar an dem Konzentrationsanstieg seines Metaboliten im Urin, führt zu einem relativen Serotoninmangel im Blut. Diese zweite Phase korrespondiert mit einem Tonusverlust der Gefäße, schließlich einer Vasodilatation und Transsudation von schmerz-erzeugenden Plasmakininen in die Arterienwände (4, 29, 43, 94).

Welche Ursachen die erhöhte Stimulations- und Aggregationsneigung der Thrombozyten hat, ist fraglich. Anthony vermutet, daß humorale Faktoren, z. B. eine erhöhte Konzentration freier Fettsäuren im Blut eine initiale Rolle spielt (4). Streß, ein häufig den Migräneanfall auslösendes Geschehen, führt zur Mehrausschüttung von Katecholaminen, diese induzieren die vermehrte Bildung von cAMP und stimulieren die Freisetzung und Abgabe von Fettsäuren aus ihren Speichern ins Blut. Die Bestimmung von cAMP und freien Fettsäuren im Plasma sowie der Aktivität der Serum-Dopamin-Beta-Hydroxylase, einem Enzym, das die Umwandlung von Dopamin in Nor-Epinephrin katalysiert, diente Anthony als indirekter Nachweis für eine gesteigerte sympathische Aktivität. Er fand bei fast allen seinen Patienten im Migräneanfall eine deutliche Erhöhung bzw. Zunahme der Aktivität der gemessenen Parameter bei gleichzeitiger Abnahme des Serotoningehaltes in den Thrombozyten. Der vermehrte Anfall freier Fettsäuren als Vorläufer der Prostaglandinsynthese führt zu einem Konzentrationsanstieg auch dieser Substanz. Insbesondere die Prostaglandine der Gruppe E erzeugen eine schmerzhaft Vasodilatation (4). Anthony nahm folglich an, daß sich zwei Effekte in der Kopfschmerzphase summieren: einmal der Tonusverlust der Gefäße entsprechend dem oben beschriebenen sekundären Serotonin-Mangel und zusätzlich ein gefäßerweiternd wirkender Einfluß von Prostaglandinen.

Während Anthony einen exogenen Reiz - im beschriebenen Falle Streß mit einer Reihe pathophysiologischer Veränderungen im Blut - als Trigger-Faktor vermehrter Serotonin-Freisetzung vermutet, vertritt Hanington die Theorie, daß Migräne auf einer primären Funktionsstörung der Thrombozyten beruht (43). Sie nimmt ebenfalls an, daß Serotonin ein entscheidender aetiologischer Faktor im Migränegeschehen ist. Blutplättchen von Migränekranken haben nicht nur die Neigung schneller zu aggregieren und empfindlicher auf Stimuli mit einer Serotonin-Freisetzung zu reagieren, sondern besitzen auch eine verminderte Aktivität der Mon-Amin-Oxydasen (MAO), desjenigen Enzymsystems, das den Abbau von Aminen katalysiert (38, 78). In einer eigenen Untersuchung fanden Hanington und Mitarbeiter weiterhin, daß auch die Wiederaufnahme des Serotonins in die Thrombozyten bis zu drei Tagen nach einem Migräneanfall verzögert ist (45). Diese verschiedenen Anomalien im Verhalten der Thrombozyten weisen nach ihrer Meinung darauf hin, daß Migräne eine "Erkrankung des Blutes" ist. Bekannte auslösende Faktoren (u. a. hormonale Änderungen, nahrungsbedingte Einflüsse, Streß, Allergien) könnten nur dann zu Migräne führen, wenn diese gleichzeitig mit der Grundstörung der Thrombozyten zusammenfielen.

Eine weitere Betrachtungsweise, die in Zusammenhang mit einer veränderten Thrombozytenaktivität Bedeutung hat, erschloß sich aus der Erkenntnis, daß in den Thrombozyten selbst Prostaglandine synthetisiert werden können (94). Fettsäuren werden bei Stimulation der Thrombozyten rasch aus ihren Veresterungen freigesetzt und bewirken eine Steigerung der Prostaglandin-Synthese. Ein Teil der Prostaglandine wird ins Blut abgegeben, ein anderer Teil wird in den Thrombozyten zu Thromboxan abgebaut, das seinerseits ein starkes Stimulans für die Plättchenaggregation einerseits ist und vasokonstriktorisch auf Gefäße andererseits wirkt. Prostacyclin ist das Abbauprodukt der Prostaglandine in den Endothelzellen der Gefäßwände und hat einen gegenteiligen Effekt: es wirkt aggregationshemmend und vasodilatatorisch. Eine veränderte Balance zwischen den beiden Hauptmetaboliten des Prostaglandins könnte so die Gefäßre-

gulationsstörung miterklären.

Harper und Mitarbeiter fanden, daß die direkte Infusion von Serotonin in die Arteria carotis interna im Tierexperiment zu keiner meßbaren Veränderung der cerebralen Durchblutung führte. Andere Untersucher - wie weiter vorn erwähnt - bestätigten dies, während jedoch Saxena für die Aufrechterhaltung der Gesamtdurchblutungsgröße unterschiedliche Gefäßreaktionen des Serotonins an verschiedenen Gefäßabschnitten verantwortlich macht (79), nimmt Harper an, daß Serotonin von der humoralen Seite her wahrscheinlich keine Gefäßwirkung hat (48). Er vermutet, daß Serotonin-Rezeptoren an der Parenchymseite der Gefäße lokalisiert sind. Seine Tierexperimente in vivo zeigen, daß Serotonin erst nach Zerstörung der Blut-Hirn-Schranke zu einer erheblichen Reduktion des cerebralen Blutflusses, entsprechend einer Vasokonstriktion, führte. Wenn die Vermutungen zutreffen, daß Migräne durch einen Konzentrationsanstieg des Serotonins im Blut ausgelöst wird, so muß nach Harpers Meinung gleichzeitig eine Störung der Blut-Hirn-Schranke vorliegen. Alternativ sieht er eine primär zentrale Ursache der vaskulären Störungen im Migräneanfall, die entweder nichts mit humoralen Mediatoren zu tun hat oder Substanzen bedingt, die die Blut-Hirn-Schranke passieren können.

Die Experimente und Beobachtungen Harpers über die Serotonin-Wirkung sind nicht weiter aufgegriffen wurden; interessant sind seine Überlegungen vielleicht aus einem anderen Grund: Phenyläthylamin, als Aminosäure Bestandteil vieler Nahrungsmittel, kann bei disponierten Patienten migräneartige Kopfschmerzen auslösen. Diese Substanz kann die Blut-Hirn-Schranke ungehindert passieren (47). Harper und McCulloch fanden in ihren weiteren Tierexperimenten, daß große Dosen von intraarteriell appliziertem Phenyläthylamin die cerebrale Durchblutung erheblich reduzieren. Sie vermuten, daß dieser Effekt auf einer sekundären Stimulation vasoaktiver Neurotransmitter beruht, und halten folgende Theorie für denkbar: wenn bei Migränekranken eine verminderte Aktivität der Mono-Amin-Oxydasen in den Thrombozyten vorliegt, könnten auch die Endothelzellen

der Blutgefäße diesen Mangel haben, die Blut-Hirn-Schranke durch einen Enzymdefekt also "durchlässiger" werden. Größere Mengen des im Nahrungsangebot enthaltenen Phenyläthylamins könnten so ins Gehirn gelangen und durch eine Vasokonstriktion den Migräneanfall hervorrufen.

Für Tyramin, ebenfalls eine Aminosäure, die als Trigger-Substanz des Migräneanfalls gesehen wird, findet sich keine schlüssige Theorie. Einerseits kann es nach Harper die intakte Blut-Hirn-Schranke nicht passieren (47), andererseits erzeugt Tyramin nach intravenöser Applikation durch Stimulation und vermehrte Freisetzung von Nor-Epinephrin eine Vasokonstriktion (79). Ghose u. a. fanden eine erhöhte vasokonstriktorische Bereitschaft für Tyramin bei disponierten Patienten (37). Ergebnisse aus klinischen Tests mit dieser Substanz sind widersprüchlich. Während Hanington und Harper in einem einfachen Blindversuch bei 40 von 49 Patienten nach oraler Gabe von Tyramintabletten typische Migränekopfschmerzen auslösen konnten (44), fand Shaw dies bei seiner Untersuchung nicht bestätigt (80).

Haigler hält einen biochemischen Defekt im serotonergen sensorischen System des Gehirns bei Migränepatienten für möglich, der zu einer Veränderung der Schmerzempfindung im Sinne einer Hyperalgesie führt (40). Er stützt seine Überlegungen vor allem auf die Erfahrung, daß bei Nichtmigränekranken Medikamente und Substanzen, die eine Gefäßerweiterung erzeugen, normalerweise nicht mit Schmerzen einhergehen. Die Störung im Serotonin-System kann nach seiner Meinung sowohl die humorale, periphere wie auch die zentrale Seite betreffen. Ein Tonusverlust der Gefäße, zum Beispiel bedingt durch einen pathologischen serotonergen Effekt, könnte mit einem postulierten Defekt im zentralen Serotonin-gesteuerten sensorischen System zusammentreffen und dazu führen, daß die Vasodilatation als schmerzhaft empfunden wird.

Willborough weist darauf hin, daß einige Gebiete im Hirnstamm keine Blut-Hirn-Schranke haben (99). Sie besitzen eine kapil-

läre Blutversorgung, die die einfache Diffusion von humoralen Substanzen ins Gehirn ermöglichen. Der physiologische Sinn ist einleuchtend: im Blut zirkulierende Noxen führen als Gegenreaktion rasch zum Erbrechen, Änderungen der Blutosmolalität bewirken ein Durstgefühl usw.. Die für diese Funktionen zuständigen periventrikulären Organe im Hirnstamm unterliegen der Kontrolle von Neurotransmittern, u. a. auch Serotonin. Sie sind dem Einfluß humoraler Substanzen unter veränderten pathologischen Bedingungen im Migräneanfall in erhöhtem Maße ausgesetzt. Eine Reihe von Symptomen, die fast regelmäßig jeden Migräneanfall begleiten wie Übelkeit, vegetative Symptome und Durstgefühl könnten so ihre Erklärung finden.

Sicuteri vertritt eine nicht vaskulär bedingte Genese der Migräne. Er fand auffallende klinische Gemeinsamkeiten eines Morphin-Entzugs mit den Symptomen eines Migräneanfalls (81). Endorphine, eine Gruppe strukturell ähnlicher Peptide (Enkephalin, Beta-Endorphin, Dynorphin) mit Affinität zu opioiden Rezeptoren werden im und außerhalb des ZNS gebildet und haben im Gehirn eine Transmitterfunktion. Ihnen wird eine wichtige Rolle in der zentralen Schmerzregulation zugeschrieben. Veränderungen in der Endorphin-Aktivität sind mit veränderter Schmerzempfindung verbunden (74). Almay u. a. fanden bei Kranken mit organischen Schmerzsyndromen niedrigere Konzentrationen opioid-artiger Substanzen im Liquor cerebrospinalis im Vergleich zu Patienten mit psychogenen Schmerzzuständen. Patienten mit hohen Endorphinspiegeln im Liquor hatten eine höhere Schmerztoleranz als solche mit niedrigeren Spiegeln (2). Sicuteri konnte einen signifikanten Mangel an Enkephalinen im Liquor im Verlauf von Migräne- oder Cluster-Kopfschmerzen feststellen, während diese Patienten im kopfschmerzfreien Intervall normale Liquor-Enkephalin-Spiegel hatten. Er schloß daraus, daß Migräne mit einem passageren Mangel an endogenen opioiden Transmittern einhergeht. Neben den klinischen Gemeinsamkeiten von Morphin-Entzugs- und Migräne-Symptomen und einer im Kopfschmerzanfall verminderten Konzentration von Enkephalinen im Liquor, stützt er seine Theorie auf eine weitere Beobachtung: an Zellen, die Opiat-

rezeptoren besitzen, tritt sowohl im Morphin-Entzug wie auch unter Schmerzzuständen eine Hypersensitivität auf. Diese ist Folge eines Mangels an endorphin-gesteuerter Noradrenalin-Freisetzung, die ihrerseits auf einem Defizit des Endorphins beruht. Während allerdings der Morphin-Entzug alle opiat-abhängigen Zellen betrifft, nimmt Sicuteri für den passageren Endorphin-Mangel im Migränegeschehen an, daß nur einige zentrale Strukturen davon betroffen sind.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß eine allgemein gültige Erklärung über den Ursprung der Migräne bis heute nicht möglich ist. Es bestehen eine Reihe von Theorien über auslösende oder ursächliche Mechanismen, die jede für sich Teilaspekte widerspiegeln. Wahrscheinlich hat Migräne eine multifaktorielle Genese, begleitet von biochemischen und vaskulären Veränderungen. Im vorliegenden Kapitel wurden die von der organischen Seite her betrachteten Hypothesen schwerpunktmäßig dargestellt; daneben bestehen seit langem Vermutungen über den Einfluß psychischer Faktoren auf Entstehung und Verlauf der Migräne. Zahlreiche Arbeiten beschäftigen sich mit dem Krankheitsbild aus dieser Sicht. Allgemein wird heute angenommen, der Migränekranke neige in besonderem Maße zu neurotischen Verhaltensweisen - im Gegensatz zu der lange vertretenen Meinung, es lasse sich eine spezifische Besonderheit der Persönlichkeit, eine sogenannte "Migränepersönlichkeit", herausstellen (87). Planz und Maxion untersuchten Migräniker mit drei standardisierten psychometrischen Tests und fanden, daß ihre Patienten sich signifikant nervöser und depressiver schilderten als gesunde Kontrollpersonen (75). Andere Untersucher stellten ebenfalls - unter Zugrundelegung des Eysenckschen Neurotizismusbegriffes - erhöhte Neurotizismuswerte fest (49, 85). Nach einer neueren Migräne-Multizenter-Studie, die in den Jahren 1979 - 1981 im deutschsprachigen Raum durchgeführt wurde und ein großes Patientenkollektiv erfaßt, ergab sich für Migräniker beider Geschlechter - gemessen an einem speziell für diese Studie entwickelten Persönlichkeits-Kurztestverfahren - ein erhöhter Neurotizismuswert gegenüber einem Mittelwert bei einer Referenzgruppe gesunder

Personen. Eine behandlungsbedürftige Depressivität fand sich bei rund 15 Prozent des Gesamtkollektivs der Migränekranken (87). Auf den hohen Anteil von Depressivität in einem Krankenkollektiv einer speziellen Kopfschmerzambulanz wies Barolin schon vor mehr als zehn Jahren hin (7). Bis heute nicht sicher zu entscheiden ist die Frage, ob Depressivität ein zusätzlich erschwerender Faktor in der Bewertung eines Kopfschmerzleidens ist oder Depression und Kopfschmerzen zwei Krankheitsbilder sind, die überdurchschnittlich häufig zusammen auftreten können. Bei genauerer Aufschlüsselung der schon erwähnten Migräne-Multizenter-Studie zeigt sich, daß Migräniker mit Depressivität gegenüber der Vergleichsgruppe ohne Depressivität einen deutlich höheren Neurotizismuswert haben; dementsprechend könnte man eine gewisse Mitwirkung psychoreaktiver Faktoren in der Depressivität beim Kopfschmerzpatienten annehmen. Aufschlußreich nach dem Ergebnis dieser Studie ist auch die Tatsache, daß der erhöhte Neurotizismuswert im Gesamtkollektiv der Migränekranken in etwa dem Neurotizismuswert entspricht, der für eine andere Referenzgruppe - nämlich Patienten mit allgemeinen psychovegetativen und psychosomatischen Störungen, jedoch ohne Kopfschmerzen - ermittelt wurde. Demnach ist Neurotizismus kein regelhaftes Begleitmerkmal der Migräne, sondern es ergibt sich, daß - zumindest in dieser Studie - ein Drittel aller Migränekranken eine Neurosedisposition aufweist, die sich nicht von sonstigen Patienten mit psychovegetativen und psychosomatischen Beschwerden abhebt. "Von der psychotherapeutisch-psychosomatischen Forschungsrichtung her ist eine Tendenz erkennbar, die Migräne überhaupt den psychosomatischen Störungen im engeren Sinne zuzuordnen" (87).

Über die Genese des Schmerzes bei Migräne ist in der Literatur weniger geschrieben worden. Druckpassive Gefäßdehnung und Transsudation von schmerz erzeugenden humoralen Substanzen in die Gefäßwände und ihre Umgebung stellen offenbar keine alles befriedigende Erklärung dar, so daß in den letzten Jahren zunehmend auch eine Funktionsstörung im sensorischen System des Gehirns, einhergehend mit einer Veränderung der Schmerzschwelle vermutet wird.

Alle Theorien, die heute in der Migräneforschung diskutiert werden, haben für eine wichtige klinische Beobachtung keine Erklärung: die in aller Regel einseitige Manifestation der Kopfschmerzen.

4. Therapie der Migräne

Aus dem vorliegenden Kapitel ergibt sich, daß eine kausale Behandlung der Migräne nicht möglich ist. Viele Medikamente sehr unterschiedlicher Substanzklassen sind im Laufe der Jahre in der Behandlung ausprobiert worden. Ihre Aufzählung ist wertlos, sofern sie nicht mit statistischen Methoden kritisch erprobt wurden. Von gelegentlichen Erfolgen relativ unspezifischer Mittel zeugen zahlreiche Publikationen. Auch mit Placebos sind zu 20 bis 50 Prozent Erfolge zu erzielen (34).

Bei der symptomatischen Therapie wird vor allem unterschieden zwischen der Akut-Behandlung und der Rezidivprophylaxe. Die Entscheidung für den einen oder anderen Weg richtet sich nach klinischen Aspekten - in erster Linie der Anfallshäufigkeit - einerseits und nach pharmakologischen Eigenschaften der Medikamente andererseits. Zu berücksichtigen sind ferner Gewöhnungs- und Abhängigkeitsgefahren und das Risiko der Nebenwirkungen.

Die folgende Darstellung über Migränemittel beschränkt sich auf die Substanzen, deren Wirksamkeit allgemeine Anerkennung gefunden hat und deren Wirkungsweise sich mit den vermuteten pathophysiologischen Gegebenheiten im Migräneanfall korrelieren lassen. Für die Anfallskupierung werden in erster Linie Mutterkorn-Alkaloide eingesetzt; in der rezidivprophylaktischen Behandlung finden sogenannte Serotonin-Antagonisten wie Methysergid (Deseril^R) und Pizotifen (Sandomigran^R) seit längerem Anwendung. Neuere Medikamente wie Alpha-Sympathomimetika (z. B. Clonidin^R), Beta-Rezeptoren-Blocker (z. B. Dociton^R), trizyklische Antidepressiva (z. B. Saroten^R) sind nach den vorliegenden Studien für die Langzeit-Behandlung geeignet. Aus der Reihe der Analgetika hat sich nach Ansicht mancher Autoren Acetylsalicylsäure (Aspirin^R) zur Akut-Behandlung des Migränekopfschmerzes bewährt.

Ergotamin und seine Derivate sind in der Therapie der Migräne seit mehr als 50 Jahren bekannt. 70 bis 80 Prozent akuter Mi-

grüneanfälle lassen sich damit erfolgreich behandeln (50). In den zwanziger Jahren - ausgehend von der damaligen hypothetischen Annahme, daß Migräne auf einer Vasokonstriktion beruhe bei einer allgemein erhöhten sympathischen Aktivität - nahm man an, der therapeutische Effekt liege in einer durch Ergotamin vermittelten Gefäßerweiterung. Ende der dreißiger Jahre beobachteten Wolff und Grahame eine gegenteilige Wirkung: durch Injektion von Ergotamintartrat im Migräneanfall ließen sich nicht nur die Kopfschmerzen prompt beseitigen, sondern auch die sichtbare Gefäßerweiterung und vermehrte Pulsation der Temporalarterie meßbar reduzieren. Erst Ende der sechziger Jahre erbrachte die Forschung mehr Klarheit über den Wirkmechanismus des Ergotamin an Blutgefäßen. Neben seiner Fähigkeit Katecholamine zu antagonisieren, potenziert Ergotamin auch die Effekte dieser Substanz. Darüber hinaus hat es eine vasokonstriktorische Eigenwirkung (eine sogenannte intrinsische Wirkung) auf erschlaffte Gefäßmuskulatur. Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, daß der gefäßverengende Effekt des Ergotamins eher über serotonerge als alpha-adrenerge Rezeptoren vermittelt wird (65). Ergotamin wie auch Dihydro-Ergotamin haben eine höhere Affinität zu 5-HT- und alpha-adrenergen Rezeptoren als Serotonin und Katecholamine; sie bewirken in niedrigeren Dosen eine Vasokonstriktion. Der gefäßwirksame Effekt des Nor-Epinephrins wird durch Ergotamin beeinflusst, und zwar in regional unterschiedlicher Weise: an Kopfarterien verstärkt Ergotamin die alpha-sympathomimetische Wirkung dieser Substanz, an peripheren Arterien hemmt es sie. Im Experiment fanden Müller-Schweinitzer u. a., daß die Serotonin-erzeugte Vasokonstriktion an Kopfarterien wie auch an peripheren Gefäßen dosisabhängig von Ergotamin antagonisiert wird (65). Sie fanden weiterhin, daß am Punkte maximaler Gefäßerweiterung die vasokonstriktorische Eigenwirkung des Ergotamins in Erscheinung trat.

Für das Eingreifen von Ergotamin in den akuten Migräneanfall nehmen diese Autoren folgenden Ablauf an: nach der initialen Freisetzung von humoralem Serotonin und einer dadurch induzierten Vasokonstriktion kommt es zu einer raschen Eli-

mination von Serotonin aus dem Blut mit der Folge eines Tonusverlustes der Gefäße. Ergotamin antagonisiert in der ersten Phase die Gefäßverengung und gleicht in der zweiten Phase den Serotonin-Mangel aus, indem es über serotonerge Rezeptoren wie auch seine konstriktorische Eigenwirkung dem weiteren Tonusverlust entgegentritt und die Gefäße wieder engstellt. Zusätzlich würde Ergotamin den alpha-sympathomimetischen Effekt des Nor-Epinephrins an cerebralen Arterien verstärken.

Die potentiell antagonistische oder agonistische Eigenschaft von Ergotamin, seine vasokonstriktorische Eigenwirkung und der prompt einsetzende, relativ kurz anhaltende Effekt nach einmaliger Applikation prädisponieren dieses Medikament für die Akut-Behandlung bei selten auftretenden Anfällen (65, 92). Der regelmäßige Gebrauch von Ergotamintartrat beinhaltet ein hohes Risiko an Nebenwirkungen durch dauerhaften Vasospasmus. In der rezidivprophylaktischen Behandlung findet daher Dihydro-Ergotamin (DHE) Anwendung, das wesentlich schwächer ausgeprägte, aber im Prinzip gleiche vasotone Eigenschaften hat, und auch bei längerfristiger Einnahme praktisch nie Nebenwirkungen macht (50). Die intravenöse Gabe von Ergotamintartrat zur Kupierung des Migräneanfalls ist kontraindiziert, während DHE wegen seiner schwächeren Potenz intravenös verabreicht werden kann.

Clonidin ist ein zentral am Vasomotoren-Zentrum und peripher an der Gefäßmuskulatur angreifendes Alpha-Sympathomimetikum, das als Antihypertensivum entwickelt wurde. In der prophylaktischen Migränebehandlung werden sehr kleine Dosen verwendet, die den Blutdruck noch nicht sichtbar beeinflussen. Wahrscheinlich wird dabei der Gefäßmuskeltonus sowohl im betroffenen extrakraniellen Kopfgebiet als auch im intrakraniellen Bereich stabilisiert, so daß weder eine erhebliche Vasokonstriktion noch eine mit Schmerzen verbundene Gefäßerschaffung zustande kommen kann. Mitteilungen über die Wirksamkeit aus kontrollierten Doppel-Blind-Studien sind unterschiedlich; Hakkarainen u. a. halten jedoch Clonidin für ein geeignetes Langzeit-Medikament, insbesondere bei leichter

ausgeprägten Migränen (41). Vorteile liegen in dem relativ geringen Nebenwirkungsrisiko.

Mit der Entdeckung, daß Serotonin eine Rolle in der Pathogenese der Migräne spielt, gewannen sogenannte Serotonin-Antagonisten als Therapeutika an Bedeutung. Insbesondere Methysergid und Pizotifen haben in der prophylaktischen Behandlung breite Anwendung gefunden. Die klinischen Erfolge beider Substanzen nach mehrmonatiger Anwendung sind gut bis sehr gut (50), wenngleich ihr Wirkmechanismus nicht in allen Einzelheiten bekannt ist. Methysergid ist ein dem Ergotamin chemisch verwandter Stoff, der die Blut-Hirn-Schranke passieren kann; Pizotifen besitzt seinen Hauptangriffspunkt auf der humoralen Seite sowohl als Antihistaminikum wie auch als Serotoninhemmer. In vitro antagonisieren beide Substanzen deutlich den vasokonstriktorisches Effekt von Serotonin an intra- und extracerebralen Arterien; bei Hirndurchblutungsmessungen in vivo dagegen beeinflussen sie den Serotonin-Effekt nur schwach oder gar nicht (79). Nach neueren Erfahrungen wirken beide Medikamente auch als partielle Agonisten an Serotonin-Rezeptoren, für Methysergid besteht eine dosisabhängige Gefäßwirkung: niedrige Dosen verstärken die Gefäßverengung, während höhere Dosen sie hemmen (1). Aellig vermutet den therapeutischen Langzeit-Effekt dieser Substanz eher in der Serotonin-agonistischen, gefäßverengenden, als antagonistischen, gefäßweiternden, Eigenschaft. Eine vasokonstriktorisches Eigenwirkung wie das Ergotamin besitzen Methysergid und Pizotifen nicht. Ihre jeweiligen Effekte werden auf der Rezeptor-Ebene vermittelt. Besonders die fehlende intrinsische Aktivität lassen diese Medikamente für die Akut-Behandlung ungeeignet erscheinen (65). Die Nebenwirkungen dieser Substanz sind erheblich, so daß ihre zeitliche Anwendung begrenzt ist (50). Obwohl vieles für die Beteiligung von Histamin in der Pathogenese der Migräne und des Cluster-kopfschmerzes spricht, haben reine Histamin-Antagonisten so gut wie keinen therapeutischen Effekt weder in der Akut- noch Langzeittherapie (79).

Für Amitriptylin, ein trizyklisches Antidepressivum, wurde eine günstige Wirkung in der prophylaktischen Behandlung der Migräne nachgewiesen (16, 39). Sein antidepressiver Effekt ist unabhängig von dem, der in der Migränebehandlung als bedeutend gesehen wird. Hohe Dosen hemmen die Wiederaufnahme von Monoaminen aus dem zirkulierenden Blut, niedrigere Dosen blockieren serotonerge Gefäßrezeptoren. Letztere antagonistische Aktivität wird zumindest teilweise mit der befriedigenden Wirksamkeit in der Migränebehandlung in Verbindung gebracht. Daneben besitzt Amitriptylin anticholenerge, anti-alpha-adrenerge und antihistaminerge Eigenschaften (32).

Die von einigen Autoren beobachtete gute Wirkung von Acetylsalicylsäure zur Behandlung des akuten Migräneanfalls beruht auf dem Eingreifen dieser Substanz in die Prostaglandin-Synthese (20, 42, 71). Unter der Annahme, daß Prostaglandine die Thrombozyten-Aggregation und Serotonin-Freisetzung fördern und ihr Abbauprodukt Thromboxan selbst eine stark vaso-konstriktorische Eigenschaft hat - beides Faktoren, die in der Pathogenese der Migräne diskutiert werden - bewirkt Hemmung der Prostaglandin-Synthese eine Verminderung in der Ausprägung dieser Effekte. In den Endothel-Zellen der Gefäßwände reduziert Acetylsalicylsäure die Bildung von Prostacyclin, einem Prostaglandinvorläufer, dem vasodilatatorische und schmerzerzeugende Eigenschaften zugeschrieben werden (94).

4.1. Beta-Rezeptorenblocker in der Behandlung der Migräne

4.1.1. Zum Verständnis beta-adrenerger Rezeptoren

Die Grundlagen für eine systematische Entwicklung der Beta-Blocker wurden zu einer Zeit gelegt, als man sich mit den ersten Theorien über die pharmakologische Bedeutung von Rezeptoren befaßte. Um die Jahrhundertwende entdeckte Dale den Adrenalin-Umkehreffekt. Adrenalin wirkt durch überwiegende Stimulation der Alpha-Rezeptoren gefäßverengend und blutdrucksteigernd. Durch Gabe eines Alpha-Rezeptorblockers wird diese Wirkung aufgehoben und es läßt sich nur noch ein gefäßer-

weiternder und blutdrucksenkender Effekt feststellen, der über einen anderen Rezeptortyp, Beta-Rezeptoren, herbeigeführt wird. 1948 gelang es, das noch heute gültige Konzept der Alpha- und Beta-Rezeptoren zu formulieren. Danach werden die adrenergen Impulse über zwei verschiedene Rezeptortypen, nämlich Alpha- und Beta-Rezeptoren vermittelt, wobei Adrenalin und Noradrenalin als körpereigene Stimulatoren erkannt wurden. Dieses Konzept wurde 1967 aufgrund pharmakodynamischer Untersuchungen weiter differenziert und die Beta-Rezeptoren in Beta_1 - und Beta_2 -Rezeptoren unterteilt. Beta_1 -Rezeptoren sind vorwiegend am Herzen lokalisiert, Beta_2 -Rezeptoren hingegen mehr in den peripheren Gefäßen, im Bronchialtrakt, der Uterusmuskulatur und in anderen Organen. Üblicherweise werden Nachweis und Differenzierung von Beta-Rezeptoren an Präparaten glatter Muskulatur innerer Organe und Gefäße vorgenommen. Im Gehirn selbst werden ebenfalls Beta-Rezeptoren vermutet; ihr Vorhandensein kann nur indirekt nachgewiesen werden (97). Beim Menschen sollen Beta-Rezeptoren vor allem im Cortex, im limbischen System, im Thalamus- und Hypothalamus-Gebiet und im Vasomotorenzentrum vorkommen. Hinsichtlich ihrer Zahl sind Beta-Rezeptoren in den verschiedenen Geweben durchaus Veränderungen unterworfen. So konnte gezeigt werden, daß einerseits eine Behandlung der Beta-Agonisten eine Abnahme, andererseits die Gabe eines Beta-Blockers eine Zunahme der Beta-Rezeptoren bewirken kann.

Beta-Blocker hemmen kompetitiv und reversibel die Katecholamin-bedingte Stimulation, wobei ein einheitliches Wirkungsspektrum nicht vorliegt. Je nach Erfolgsorgan haben die über Beta-Rezeptoren vermittelten adrenergen Impulse unterschiedliche Auswirkungen: am Sinusknoten erzeugen sie einen Anstieg der Herzfrequenz, am Uterus und an der Bronchialmuskulatur eine Relaxation, an den Arteriolen eine Gefäßerweiterung usw.. Die Blockade dieser Impulse verhindert die entsprechenden Effekte. Der Beta-Rezeptor konnte bisher mikroskopisch nicht beobachtet werden. Man nimmt an, daß es sich um makromolekulare Proteine handelt, die entweder an der Oberfläche der Zellmembran lokalisiert sind oder als ein integraler Bestandteil davon anzusehen sind. Der beta-adrenerge Effekt wird

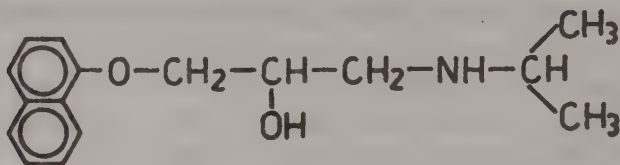
Zunehmend klinische Bedeutung haben die Beta-Blocker in den sechziger Jahren gefunden. Propranolol wurde 1962 entwickelt; es gilt bis heute als Prototyp der Beta-Blocker überhaupt und wird in den meisten wissenschaftlichen Untersuchungen mit später entwickelten Beta-Blockern als Vergleichssubstanz verwendet.

Oc1ccc(cc1)C(O)CCNC(C)C
$$\text{---} \text{C}_6\text{H}_3(\text{R}_1) \text{---} \text{O} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \overset{*}{\underset{\text{OH}}{\text{CH}}} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{NH} \text{---} \text{C} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{R}_2 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$$

-tertiär-Butyl-($R_2=CH$)

Die unterschiedliche Substitution an der Phenoxygruppe R_1 ist weitgehend bestimmend für die Stärke der spezifischen, beta-sympatholytischen Wirkung und die beta-sympathomimetische Restaktivität (bestimmte Beta-Blocker können die Rezeptoren gleichzeitig hemmen und erregen, es besteht ein "partieller Agonismus", auch genannt ISA = "intrinsic sympathomimetic activity"). Für die volle Wirksamkeit der Beta-Blocker ist die Hydroxylgruppe der Seitenkette in der L-Konfiguration Voraussetzung. Beta-Blocker haben gegenüber dem Agonisten eine etwa tausendfach höhere Affinität zu den Beta-Rezeptoren. Die überwiegende Anzahl der auf dem Markt befindlichen Beta-Blocker besteht aus Racematen, wobei die blockierende Wirkung fast ausschließlich auf das linksdrehende Enantiomere beschränkt ist.

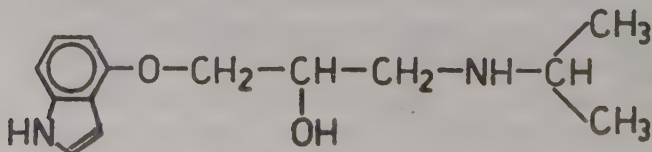
Dociton^R liegt als racemisches Gemisch vor (DL-Propranolol).



DL-Propranolol

Es blockiert Beta_1 - und Beta_2 -Rezeptoren gleichermaßen, ohne dabei selbst die Rezeptoren zu stimulieren (eine beta-sympathomimetische Aktivität ist praktisch nicht nachweisbar).

Visken^R beispielsweise, ebenfalls ein racemisches Gemisch (DL-Pindolol), hemmt Beta_1 - wie Beta_2 -Rezeptoren gleichermaßen, jedoch wesentlich stärker als Propranolol.



DL-Pindolol

Es hat allerdings eine wesentlich deutlicher ausgeprägte beta-sympathomimetische Komponente als Propranolol.

Andere Beta-Blocker, z. B. Acebutol (Prent^R) und Atenolol (Tenormin^R) hemmen nur Beta₁-Rezeptoren. Sie werden als "kardioselektive" Beta-Blocker bezeichnet wegen des ausschließlichen Vorhandenseins von Beta₁-Rezeptoren am Herzen.

Neben den Merkmalen "Kardioselektivität" und "intrinsic sympathomimetic activity" unterscheiden sich die Beta-Blocker durch eine "membranstabilisierende Wirkung". Darunter versteht man eine lokalanaesthetische, chinidinähnliche Wirkung auf das Aktionspotential, die sich an mit Reserpin vorbehandelten Tieren in Form einer negativen Inotropie und Chronotropie nachweisen läßt. Propranolol besitzt eine solche unspezifische Membranwirkung.

Beta-Blocker werden gut resorbiert. Unterschiede existieren in der Bioverfügbarkeit und in der Höhe des individuellen Plasmaspiegels, was auf unterschiedliche Metabolisierung und Eiweißbindung zurückzuführen ist. Lipophile Substanzen unterliegen dabei einem first-pass-Effekt und werden in der Leber metabolisiert; hydrophile Beta-Blocker hingegen werden kaum in der Leber verändert.

4.1.3. Pharmakologie von DL-Propranolol (Dociton^R), Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Propranolol ist eine schwache Base. Es liegt als racemisches Gemisch (DL-Propranolol) vor, wobei das linksdrehende Enantiomere ungefähr 100 - 200 mal stärker beta-blockierend wirkt als das rechtsdrehende. Die Substanz wird zu mehr als 90 Prozent im Magen-Darm-Kanal resorbiert und zu 90 Prozent an Serum-Proteine gebunden. Sowohl freies als auch gebundenes Propranolol werden in der Leber metabolisiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt in Abhängigkeit von der Dosis etwa 35 Prozent. Nach oraler Gabe wird nach etwa zwei Stunden ein maximaler Blutspiegel erreicht; die pharmakokinetische Halbwertszeit beträgt vier bis sechs Stunden. Speziell für Propranolol besteht eine über die pharmakokinetische Halbwertszeit weit hinausgehende pharmakodynamische Wirkung mit einer Halbwertszeit von

zehn bis zwölf Stunden. Aus Verteilungsvolumen-Messungen ergab sich, daß Propranolol in erheblichem Maße in verschiedenen Geweben gespeichert wird und dann aus diesen "tiefen Kompartimenten" langsam ausgewaschen wird. Als stark lipophile Substanz vermag Propranolol die Blut-Hirn-Schranke zu passieren.

Allgemein wird das Medikament als gut verträglich bezeichnet. Die Nebenwirkungsrate wird mit etwa 10 Prozent beziffert. Dabei ist die überwiegende Zahl der unerwünschten Begleiterscheinungen auf die spezifische pharmakologische Wirkung, nämlich die generalisierte Blockade der adrenergen Beta-Rezeptoren in den verschiedenen Körperorganen und Geweben, zurückzuführen. Man unterscheidet zwischen spezifischen und unspezifischen Nebenwirkungen. Zu den spezifischen Nebenwirkungen gehören die Verstärkung einer Herzinsuffizienz bei bereits vorgeschädigtem Myokard sowie die Erniedrigung der Herzfrequenz. Bei i. v.-Anwendung können eine bedrohliche Hypotonie oder ein Kreislaufschock auftreten - insbesondere auch hier bei vorgeschädigtem Herzen. Bei Patienten mit Asthma bronchiale oder asthmoider Bronchitis führt Propranolol zu einer Erhöhung des Atemwiderstandes. Die Glukosemobilisation wird gehemmt, dadurch kann sich die Normalisierung der Blutzuckerspiegel bei Hypoglykämie, insbesondere bei insulinpflichtigen Diabetikern, verzögern. Bei prädisponierten Personen kann es infolge einer arteriellen Gefäßkonstriktion zu Raynaud-artigen Phänomenen kommen. Die unspezifischen Nebenwirkungen sind wenig charakteristisch, meist ungefährlich und reversibel. Hierzu gehören gastrointestinale Störungen, Müdigkeit, Muskelschwäche und Schlafstörungen.

Relative oder absolute Kontraindikationen bestehen für die Herzinsuffizienz, den AV-Block II. und III. Grades, die Bradykardie und obstruktive Atemwegserkrankungen. Eine teratogene Wirkung von Propranolol ist nicht bekannt.

4.1.4. Anwendung von DL-Propranolol in der Migräne

Obwohl Propranolol ursprünglich nur zur Behandlung von Angina pectoris eingesetzt wurde, haben sich im Laufe der Zeit viele neue Anwendungsgebiete, so vor allem die Therapie der Hypertonie, ergeben. Aber auch auf dem Gebiet neurologisch-psychiatrischer Erkrankungen wie Migräne, Tremor und Angstsyndrom findet Propranolol heute Anwendung.

Die Erkenntnis, daß Propranolol einen lindernden Einfluß auf die Migräne hat, beruht - wie eingangs erwähnt - auf einer zufälligen Beobachtung. Seit den ersten spontanen Mitteilungen 1966 und 1968 darüber wurde das Medikament gezielt auf seine Indikation als migränepreventives Mittel untersucht. Zahlreiche Studien in verschiedenen Ländern belegen seinen therapeutischen Nutzen bei längerfristiger regelmäßiger Einnahme, so daß Propranolol in der Rezidivprophylaxe der Migräne heute einen sicheren Platz hat. Bei einem Drittel aller Migränepatienten konnte eine Symptommfreiheit erzielt werden; bei mehr als der Hälfte wurde eine deutliche Reduktion von Häufigkeit und Intensität einzelner Anfälle registriert (30). Die Verträglichkeit von Propranolol wurde in den vorliegenden Langzeitstudien - unter Beachtung der Kontraindikation - allgemein als gut bezeichnet.

Gravierende Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Unspezifische Nebenerscheinungen waren selten, meist vorübergehend und zwangen nur vereinzelt zum Absetzen des Medikaments. Einige Autoren kommen zu der Überzeugung, daß Propranolol bei guter Wirksamkeit und deutlich geringerem Nebenwirkungsrisiko der Vorzug vor Methysergid und Pizotifen in der Langzeitbehandlung der Migräne zu geben ist (22, 30).

Zwischenzeitlich liegen auch Erfahrungen mit anderen, später entwickelten Beta-Blockern, und - wie geschildert - differierenden pharmakologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften vor. Sie haben sich im klinischen Test z. T. als weniger wirksam erwiesen. Propranolol als Prototyp der Beta-Blocker, scheint am ehesten ein "migränespezifisches" Wirkungsspektrum zu besitzen. Welche Eigenschaften es vereint,

die ihm möglicherweise diese besondere Stellung vermitteln, wird aus praktischen Gründen in Zusammenhang mit den Ergebnissen dieser Studie im Kapitel "Diskussion" näher betrachtet. Die Zielstellung dieser Arbeit ist die Testung von Propranolol als Akutmedikament bei sporadisch auftretenden Migräneanfällen. Die hier gewonnenen Erfahrungen im Vergleich zu Ergebnissen der Langzeit-Studien, pharmakologische Aspekte und die vermutete Wirkungsweise von Propranolol auf der Grundlage von Migräne-Hypothesen geben den Diskussionsrahmen bei der Überprüfung dieser Indikation ab.

5. Versuchsbeschreibung und Ergebnisse

Ziel des Versuches war es, die Wirksamkeit von 80 mg bzw. 160 mg Propranolol bei der Akut-Behandlung eines Migräneanfalls zu testen. Der Versuch wurde als kontrollierter Doppel-Blind-Versuch im cross-over-design (2-Perioden-Wechselversuch) durchgeführt. Dabei wurden die Patienten in beiden Sequenzen dieser Versuchsanordnung randomisiert zugeführt. Die Behandlungsdauer pro Patient erstreckte sich auf zwei aufeinanderfolgende Perioden von jeweils zwei Monaten.

Bei der Planung und Durchführung des Versuches ergaben sich Schwierigkeiten, die den zeitlichen Gesamtaufwand des Projektes verlängerten und die Anzahl der Patienten, deren Daten ausgewertet werden konnten, verringerte. Einerseits sollten die Migräneanfälle deutlich von einander abgrenzbar sein mit einem kopfschmerzfreien Intervall von mindestens zehn Tagen; andererseits sollte wenigstens ein Migräneanfall pro Behandlungsphase auftreten. Insbesondere die erstere Bedingung wurde häufig nicht erfüllt: viele Patienten, die nach der Anamnese früher an typischen und selteneren Migräneanfällen gelitten hatten, beklagten eine Zunahme der Frequenz und Dauer ihrer Kopfschmerzen. Nicht selten lag ein Analgetika- oder Migränemittel-Mißbrauch vor, so daß ein medikamenteninduzierter Kopfschmerz vom eigentlichen Migränekopfschmerz nicht mehr sicher abzugrenzen war. Häufig betrug das kopfschmerzfreie Intervall weniger als zehn Tage. Ein anderes Problem lag darin, daß einige Patienten sehr seltene Kopfschmerz-anfälle aufwiesen. Die ursprüngliche Absicht, Patienten mit einer Migraine-accompagnée-Symptomatik, also fokal neurologischen Begleitsymptomen, für die Studie zu bevorzugen, erwies sich als nicht durchführbar. Gerade diese Patienten hatten zu meist nur zwei bis drei Anfälle pro Jahr. Alle Patienten sollten in der Lage sein, den Ablauf ihrer Anfälle gut und zuverlässig zu schildern. Sie sollten pro Anfall möglichst gleichförmige typische Vorzeichen haben, an denen sie den Beginn des Anfalls erkennen, um so frühzeitig wie möglich eine Tablette einzunehmen. Erbrechen vor Ablauf einer halben Stunde

nach Einnahme der Tablette war ein Ausschlußkriterium. Drei Patienten fielen aus diesem Grunde für die Auswertung aus. Sieben weitere Patienten hatten in der zweiten Behandlungsphase keine Anfälle mehr. Vier Patienten beendeten den Versuch nicht - ohne Angabe näherer Gründe.

Von ursprünglich insgesamt 35 Patienten konnten lediglich die Ergebnisse von 21 ausgewertet werden, darunter sechs Männer und fünfzehn Frauen. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 38.4 Jahren (von 28 bis 56 Jahren). Im Mittel war die Migräne seit 18.6 Jahren bekannt (von 3 bis 30 Jahren). Die Frage nach der Regelmäßigkeit im Anfallsgeschehen wurde von 15 Patienten mit ja beantwortet; eine Frequenzzunahme der Migräneanfälle beschrieben 10 der 21 Patienten. Zwölf Patienten hatten klassische Migräne, sechs litten an einfacher Migräne und drei wiesen eine Migraine accompagnée-Symptomatik auf.

Vor Beginn des Versuches wurde eine Kopfschmerz-Anamnese erhoben und in einem Anamnese-Bogen dokumentiert. Dies diente der Erfassung von Einzelsymptomen im Ablauf der Migräne und der Zuordnung in das beschriebene Klassifikations-Schema; darüber hinaus wurde nach allgemein körperlichen Erkrankungen gefragt und eine Medikamentenanamnese erhoben. An Voruntersuchungen wurden für jeden Patienten - neben einer gründlichen körperlich-neurologischen Untersuchung - ein EEG und ein EKG abgeleitet sowie Laborwerte (Serum-Kreatinin, Blutbild, Blutzucker, Leberenzyme und Elektrolyte) bestimmt. Kontraindikationen für die Einnahme von Beta-Blockern bestanden nach der allgemeinen Anamnese und den Zusatzuntersuchungen bei keinem der Patienten. Jeweils nach Ablauf der ersten und zweiten Behandlungsphase wurde eine Kontroll-Untersuchung durchgeführt, die vor allem der Erfragung etwaiger Nebenwirkungen diente. Bei fünf Patienten traten unter der Propranolol-Behandlung Müdigkeit und Benommenheit auf; in einem Fall kam es zu einer vorübergehenden Reduktion der Pulsfrequenz unter 50/min.. In der Placebo-Gruppe berichtete ein Patient von einem ungewohnten Schweißausbruch nach Einnahme einer Tablette. Die übrigen Patienten hatten keine Nebenwirkungen.

Als Instrumentarium zur Erfolgskontrolle dienten Verlaufs-Fragebögen (I, II, III), die die Patienten zusammen mit den Tabletten ausgehändigt bekamen. Acht Migräne-Symptome (Items) wurden abgefragt:

1. Erbrechen
2. Übelkeit
3. Kopfschmerzen
4. Lichtempfindlichkeit
5. Kribbelgefühl
6. Taubheitsgefühl
7. Lähmungsgefühl
8. Sprach- und Sehstörungen

Für jedes einzelne Symptom wurde eine Bewertungsskala (Score) zugrunde gelegt:

1. Score 0 = nicht vorhanden
2. Score 1 = gering
3. Score 2 = mäßig
4. Score 3 = stark
5. Score 4 = sehr stark

Pro Anfall waren von jedem Patienten alle drei Verlaufs-Fragebögen auszufüllen. Dabei konnte eine eigene Bewertung entsprechend dem subjektiven Befinden vorgenommen werden. Die Fragebögen II und III erfaßten den jeweiligen Zustand zwei bzw. vier Stunden nach Tabletteneinnahme. Im Fragebogen I wurde der Beginn des Anfalls mit der Einnahme einer Tablette dokumentiert. Die Zeitspannen wurden aus pharmakokinetischen Gründen gewählt. Nach oraler Gabe von Propranolol wird sowohl bei akuter als auch bei chronischer Anwendung nach zwei bis vier Stunden ein maximaler Blutspiegel erreicht. Die Patienten konnten nach eigenem Ermessen zwei Stunden nach Einnahme der ersten Tablette eine weitere nehmen. Die Unterscheidung bei der Auswertung in 2- und 4-Stunden-Wert diente jedoch nicht einer Dosis-Wirkungs-Kontrolle, sondern der Überprüfung der Zuverlässigkeit der Aussagen. In den bisher veröffentlichten

Studien über die prophylaktische Behandlung sind die Dosisaangaben sehr unterschiedlich. Sie schwanken zwischen 40 mg und 160 mg täglich. Die hier verabreichte Dosis von minimal 80 mg bzw. maximal 160 mg Propranolol wurde - in Ermangelung von Vorerfahrungen - zur Absicherung des Behandlungs-Effektes überhaupt gewählt. Alle Patienten wurden gebeten, vor Ablauf von vier Stunden keine Schmerz- oder Migränemittel zu gebrauchen.

Die jeweils ermittelten Scores aus den acht Items bildeten die Grundlage für die Datenauswertung. Dabei wurden zwei Schwerpunkte gesetzt:

1. sollte eine globale Beurteilung des Migräneverlaufs innerhalb der beiden Behandlungsphasen vorgenommen und die Verläufe in ihrer Gesamtheit miteinander verglichen werden. Um das Spektrum dieser Aussage-möglichkeit zu erweitern, wurde auf die Beurteilung mehrerer Migränefälle pro Behandlungsphase Wert gelegt
2. sollte die Erfassung von Einzel-Symptomen und ihre Änderung unter Propranolol ermöglicht werden.

Zu berücksichtigen war, daß die Patienten in den jeweiligen Behandlungsphasen unterschiedlich viele Anfälle hatten:

in der ersten Sequenz			in der zweiten Sequenz		
Pat.-Nr.	Placebo	Propranolol	Pat.-Nr.	Propranolol	Placebo
1	5	5	2	6	3
6	5	4	4	6	3
7	4	3	8	4	3
20	3	3	10	4	4
22	2	3	12	4	4
29	2	2	13	3	3
31	2	2	18	3	1
32	1	1	21	3	2

in der ersten Sequenz			in der zweiten Sequenz		
Pat.-Nr.	Placebo	Propranolol	Pat.-Nr.	Propranolol	Placebo
35	2	3	26	2	2
			28	2	2
			33	3	2
			34	3	2

Im ersten Untersuchungsgang wurden die Einzel-Symptome gewichtet. Um für jeden Patienten in seinen beiden Behandlungsphasen zu einer einheitlichen Aussage zu kommen, wurde wie folgt verfahren:

Die Punktzahl jedes einzelnen Symptoms - entsprechend der subjektiven Einschätzung des Patienten nach der Bewertungsskala - wurde über alle Migräneanfälle eines Patienten pro Behandlungsphase addiert und das Ergebnis dividiert durch die jeweilige Anzahl der Anfälle. Der so erhaltene Phasen-Item-Score wurde berechnet für die Items

1. Übelkeit
2. Kopfschmerzen
3. Lichtempfindlichkeit

Bei den übrigen 5 Items wurde auf Grund des häufigen Nichtvorhandenseins der Symptome auf eine Berechnung verzichtet.

Tabelle 1 stellt die Ergebnisse und Mittelwerte des Phasen-Item-Score der genannten 3 Items für den 2-Stunden-Wert dar, getrennt nach Behandlungsphasen und Sequenzen. Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse für den 4-Stunden-Wert.

Ein Vergleich der Mittelwerte der ersten Sequenz auf Tabelle 1 (Patienten, die zuerst Placebo erhalten hatten) zeigt, daß die Ergebnisse für die Items "Übelkeit" und "Kopfschmerzen" unter Propranolol günstiger sind. Nicht zutreffend ist dies für das Item "Lichtempfindlichkeit". In der zweiten Sequenz (Patienten, die zuerst Propranolol erhalten hatten) sind die Werte für alle drei Items unter Propranolol besser. Für den

Phasen-Item-Score (2-Stunden nach Tabletten-Einnahme)

Sequenz	P.Nu	Übelkeit		Kopfschmerzen		Lichtempfindlichkeit	
		1.Phase	2.Phase	1.Phase	2.Phase	1.Phase	2.Phase
1. A → B Placebo ↓ Propranolol	1	Placebo 1.4	Propranolol 1.2	Placebo 2.2	Propranolol 2.2	Placebo 0.0	Propranolol 0.0
	6	2.8	1.5	3.3	3.25	1.4	0.75
	7	1.25	1.67	3.25	2.67	0.0	0.0
	20	1.67	3.0	3.67	4.0	3.67	4.0
	22	1.50	1.33	2.5	2.67	1.0	1.33
	29	0.0	0.0	3.5	3.5	3.5	4.0
	31	2.0	2.0	2.0	3.5	2.0	3.5
	32	2.0	0.0	4.0	0.0	2.0	0.0
	35	1.0	1.0	4.0	3.67	1.5	4.0
	N	9	9	9	9	9	9
Statistik	X	1.51	1.30	3.16	2.83	1.67	1.95
	S	0.77	0.94	0.75	1.20	1.21	1.88
2. B → A Propranolol ↓ Placebo	2	Propranolol 1.0	Placebo 0.67	Propranolol 2.5	Placebo 1.33	Propranolol 0.17	Placebo 0.0
	4	1.0	1.8	2.4	3.8	1.6	4.0
	8	2.0	2.33	3.0	3.0	1.5	2.0
	10	0.0	0.0	3.5	2.5	3.25	2.25
	12	2.25	3.5	2.5	3.5	2.0	2.0
	13	1.0	1.33	2.33	3.33	1.0	1.67
	18	0.0	0.0	1.33	3.0	0.67	3.0
	21	0.67	2.0	1.67	4.0	0.67	3.0
	26	1.5	2.5	2.5	4.0	1.5	1.0
	28	3.0	2.0	3.5	3.0	3.5	1.0
Statistik	33	0.67	0.5	1.33	1.5	0.0	1.0
	34	2.0	1.0	2.67	2.0	2.33	1.5
	N	12	12	12	12	12	12
	X	1.26	1.47	2.44	2.91	1.52	1.87
	S	0.92	1.08	0.72	0.91	1.11	1.10

Phasen-Item-Score (4-Stunden nach Tabletten-Einnahme)

Sequenz	P.NU	Übelkeit		Kopfschmerzen		Lichtempfindlichkeit	
		1.Phase	2.Phase	1.Phase	2.Phase	1.Phase	2.Phase
1. A → B Placebo ↓ Propranolol	1	Placebo	Propranolol	Placebo	Propranolol	Placebo	Propranolol
	6	1.2	0.6	2.2	1.8	0.0	0.0
	7	2.8	1.0	3.2	2.75	0.8	0.75
	20	1.75	1.0	3.25	1.67	0.0	0.0
	22	2.33	3.0	3.67	3.67	4.0	3.67
	29	1.50	1.0	2.0	1.33	2.0	1.33
	31	2.0	3.0	4.0	4.0	4.0	4.0
	32	1.0	1.0	1.0	4.0	1.0	4.0
	35	3.0	0.0	3.0	0.0	3.0	0.0
		1.5	0.67	4.0	3.67	0.5	4.0
Statistik	N	9	9	9	9	9	9
	X	1.90	1.09	2.92	2.54	1.70	1.97
	S	0.69	1.03	1.01	1.42	1.62	1.90
		1.Phase	2.Phase	1.Phase	2.Phase	1.Phase	2.Phase
2. B → A Propranolol ↓ Placebo	2	Propranolol	Placebo	Propranolol	Placebo	Propranolol	Placebo
	4	0.33	0.33	0.83	0.67	0.0	0.0
	8	0.4	1.20	1.0	3.2	0.6	3.4
	10	0.25	0.0	1.75	1.67	0.5	0.67
	12	0.0	0.0	3.25	2.0	2.5	1.5
	13	3.0	4.0	3.0	4.0	2.25	3.0
	18	1.0	1.0	2.33	2.33	2.0	1.0
	21	0.0	0.0	1.33	3.0	0.0	3.0
	26	1.33	2.5	1.67	4.0	1.33	3.0
	33	3.0	1.5	2.0	3.0	0.5	0.0
Statistik	N	12	12	12	12	12	12
	X	1.14	1.13	2.6	2.57	1.28	1.63
	S	1.08	1.23	0.85	1.07	1.03	1.24

Tabelle 2

4-Stunden-Wert auf der Tabelle 2 sind in der ersten Sequenz die Mittelwerte für "Übelkeit" und "Kopfschmerzen", in der zweiten Sequenz für "Kopfschmerzen" und "Lichtempfindlichkeit" unter Propranolol günstiger. Über beide Sequenzen gepoolt ergeben sowohl der 2- wie auch der 4-Stunden-Wert etwas günstigere Ergebnisse unter der Behandlung mit Propranolol.

In einem zweiten Schritt wurde der Gesamt-Ausprägungsgrad der Migräne über mehrere Anfälle ermittelt und für beide Behandlungsphasen pro Patient miteinander verglichen. Es wurde aus allen acht Items mit dem jeweiligen Score von 0 bis 4 über alle Anfälle innerhalb einer Behandlungsphase eines Patienten der Summenscore berechnet. Wird dieser Summenscore dividiert durch die Anzahl der Anfälle pro Phase, erhält man den

mittleren Phasen-Summen-Score.

Einzelergebnisse und Mittelwerte des so errechneten Phasen-Summen-Scores sind für die 2- und 4-Stunden-Werte getrennt nach Sequenz und Behandlungsphasen in Tabelle 3 dargestellt.

Da es in der Ausprägung der einzelnen Items vier Scores gibt und der Summenscore aus acht Items gebildet wird, so ergibt sich als höchstmöglicher Wert für den Phasen-Summen-Score 32. Wird der mittlere Phasen-Summen-Score dividiert durch 32, so ist der berechnete Quotient multivariat gesehen der

Ausprägungsgrad der Migräne.

Dieser Ausprägungsquotient kann die Werte zwischen 0.0 und 1.0 annehmen. Dabei bedeutet ein Ausprägungsgrad von

- 0.0 = innerhalb der Behandlungsphase war bei keinem Anfall ein Symptom vorhanden
- 1.0 = innerhalb der Behandlungsphase waren bei allen Anfällen alle Symptome ganz stark ausgeprägt.

Mittlerer Phasen-Summen-Score für 2- und 4-Stundenwerte

Sequenz	P.NU	2-Std.-Wert		4-Std.-Wert	
		1. Phase	2. Phase	1. Phase	2. Phase
1. A → B Placebo ↓ Propranolol	1				
	4		3		2.4
	6	8.4	6	3.8	4.75
	7	6.25	4.33	9.2	2.67
	20	11	11.3	6.75	11
	22	6.5	8.3	13	5.67
	29	9	7.5	7.5	8
	31	6	9	10	10.5
	32	8	0	3	0
	35	6.5	13	9	12.5
				6.0	
Statistik	N	9	9	9	9
	$\bar{X}$	7.294	6.937	7.583	6.388
	S	2.038	4.085	3.129	4.357
2. B → A Propranolol ↓ Placebo	2				
	4		3.0		1.33
	8	6.6	11.2	1.33	9.0
	10	8.75	8.67	3.2	3.67
	12	9.0	6.5	4.0	5.0
	13	12.0	15.8	7.5	19.5
	18	4.33	6.33	12.75	4.33
	21	2.0	8.0	4.67	8.0
	26	4.67	10.5	1.33	13.0
	28	7.0	11.0	6.67	6.0
	33	10.0	6.0	11.0	5.5
	34	2.0	3.0	8.5	6.5
		7.67	4.5	3.33	2.0
				6.0	
Statistik	N	12	12	12	12
	$\bar{X}$	6.543	7.875	5.857	6.986
	S	3.133	3.789	3.613	5.046

So kann zum Beispiel der Ausprägungsquotient 0.5 so interpretiert werden, daß 50 Prozent der höchstmöglichen Ausprägung des Migräneanfalles in diesem Fall vorhanden waren. Der Genauigkeit wegen muß betont werden, daß dieser Quotient natürlich der mittlere Ausprägungsquotient ist, da er ja innerhalb einer Phase über alle Anfälle hin gemittelt wurde.

Dieser mittlere Ausprägungsquotient = Ausprägungsgrad der Migräne wurde für jeden Patienten errechnet; die Ergebnisse sind in Tabelle 4 für die 2- und 4-Stunden-Werte dargestellt, jeweils getrennt nach Behandlungsphasen und Sequenz. Ein Vergleich der Mittelwerte dieser Tabellen ergibt durchweg ein etwas günstigeres Ergebnis unter der Behandlung mit Propranolol als unter der Behandlung mit Placebo.

Die Abbildung 1 veranschaulicht dies in einer graphischen Darstellung: auf der Ordinate "Ausprägungsgrad" sind die errechneten Mittelwerte für Placebo und Propranolol aufgetragen. Die durchgezogene Linie bezieht sich auf die erste Sequenz, stellt also die Mittelwerte derjenigen Patienten dar, die zuerst Placebo erhalten hatten; die gestrichelte Linie bezieht sich auf die zweite Sequenz, also die Patienten, die mit Propranolol begonnen hatten. Über die Behandlungsphasen, aufgetragen auf der Abzisse, sieht man die Unterschiede des Behandlungseffektes: die Mittelwerte der zuerst mit Propranolol behandelten Patienten liegen in der ersten Behandlungsphase niedriger als in der zweiten unter Placebo und umgekehrt. Die entscheidende Frage dieser Studie, ob die gefundenen Behandlungsunterschiede zwischen Propranolol und Placebo statistisch signifikant sind, wurde mit der Cross-Over-Varianz-Analyse nach Grizzle unter Berücksichtigung von

1. Carry-Over-Effekten (Überhang der Tablettenwirkung aus der vorangegangenen Behandlungsphase)
2. Phaseneffekten (Gewöhnungseffekte)
3. Behandlungseffekten

getestet. Tabelle 5 und 6 geben einen Überblick über die Daten der statistischen Analyse. Carry-Over-Effekte und

Ausprägungsgrad der Migräne für 2- und 4-Stundenwerte

Sequenz	P. NU	2-Std.-Wert		4-Std.-Wert	
		1. Phase	2. Phase	1. Phase	2. Phase
1. A → B Placebo ↓ Propranolol	1	Placebo	Propranolol	Placebo	Propranolol
	6	0.125	0.094	0.119	0.075
	7	0.263		0.188	0.148
	20	0.195	0.135	0.211	0.083
	22	0.344	0.353	0.405	0.344
	29	0.203	0.259	0.234	0.177
	31	0.281	0.234	0.313	0.250
Statistik	N	0.189	0.281	0.094	0.328
	X	0.188	0.000	0.281	0.000
	S	0.203	0.271	0.188	0.260
		9	9	9	9
		0.221	0.202	0.237	0.185
		0.064	0.109	0.097	0.119
2. B → A Propranolol ↓ Placebo	2	Propranolol	Placebo	Propranolol	Placebo
	4	0.141	0.094	0.042	0.042
	8	0.206	0.350	0.100	0.281
	10	0.273	0.271	0.125	0.155
	12	0.281	0.203	0.234	0.156
	13	0.375	0.492	0.398	0.609
	18	0.135	0.198	0.146	0.135
	21	0.063	0.250	0.042	0.250
	26	0.146	0.328	0.208	0.406
	28	0.219	0.344	0.344	0.188
	33	0.313	0.188	0.266	0.172
	34	0.063	0.094	0.104	0.203
		0.240	0.141	0.188	0.063
Statistik	N	12	12	12	12
	X	0.205	0.246	0.183	0.222
	S	0.098	0.118	0.113	0.156

Tabelle 4

Darstellung des mittleren Ausprägungsgrades der Migräne
im Cross-Over-Design 2 und 4 Stunden nach Tabletten-Einnahme

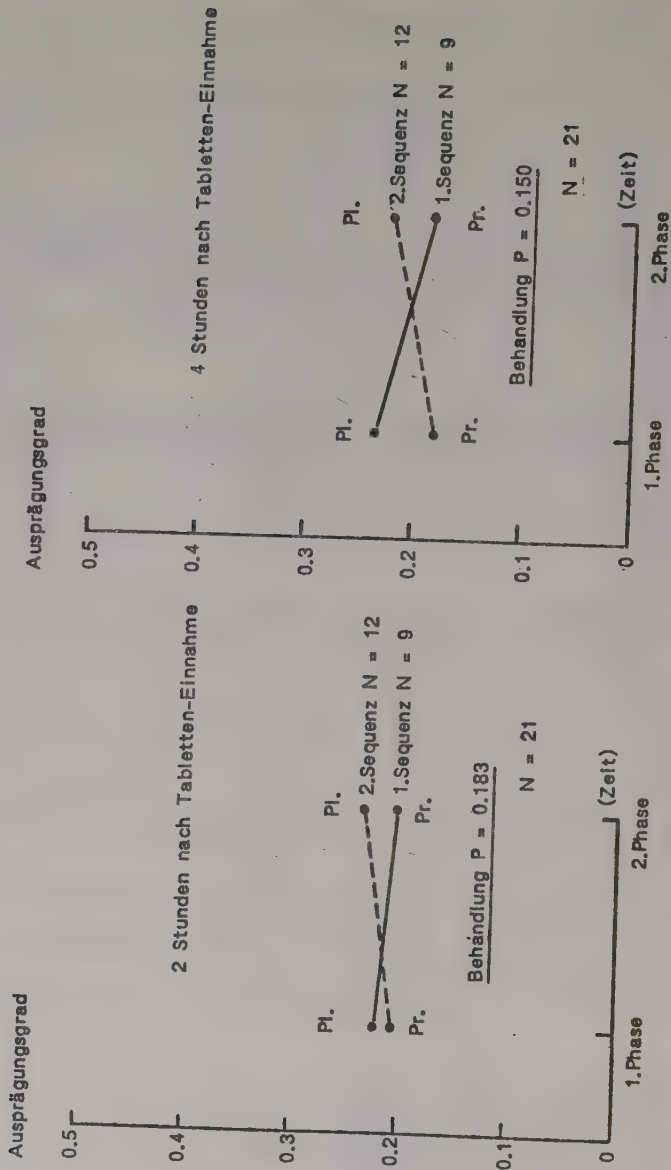


Abbildung 1

Pr = Propranolol
 Pl = Placebo

Phaseneffekte konnten weder bei den 2- noch 4-Stunden-Werten gefunden werden. Behandlungsunterschiede zwischen Propranolol und Placebo waren nur auf folgendem Signifikanz-Niveau

für den 2-Stunden-Wert bei $p = 0.18$

für den 4-Stunden-Wert bei $p = 0.15$

zu sichern.

Zusammenfassend ließen sich im einzelnen zwar etwas günstigere Ergebnisse unter Propranolol nachweisen als unter Placebo. Statistisch signifikant waren die Behandlungs-Unterschiede jedoch nicht ($p = < 0.5$).

Cross-Over Varianzanalyse

V A R I A B I L E : A U S P R A E G U N G S G R . D . M I G R .

Messzpp. 2 Std.n.Tbl.Einn. Beh. A = Placebo Beh. B = Propranolol

Anz. Pat. 1.Sequenz = 9 Anz. Pat. 2.Sequenz = 12

Ursache der Variation	S A Q	FG	M A Q	F - Test	Sig. Niv.
Patienten	0.290	20	0.015		
Zeit = Perioden	0.001	1	0.001	0.239	p = 0.634
Behandlungen	0.010	1	0.010	1.852	p = 0.183
Versuchsfehler	0.098	19	0.005		
Total	0.401	41			
Carry over Effekt	0.002	1	0.002	0.131	p = 0.719
Pat.innerh.d.Sequenz	0.288	19	0.015		

Multipl. Korrel.Koeff. r 2 = 0.751415173762 Faktor rho = 0.474101506177

	Mittelw.	St.-Abw.	Mittelw.	St.-Abw.
1.Sequenz Beh. A =	0.221	0.064	Beh. B =	0.202
2.Sequenz Beh. B =	0.205	0.098	Beh. A =	0.246
				0.109
				0.118

Cross-Over Varianzanalyse

V A R I A B L E : A U S P R A E G U N G S G R A D D . M I G R .

Messzp. 4 Std.n.Tbl.Einn. Beh. A = Placebo Beh. B = Propranolol

Anz. Pat. 1. Sequenz = 9 Anz. Pat. 2. Sequenz = 12

Ursache der Variation	S A Q	FG	M A Q	F - Test	Sig. Niv.
Patienten	0.412	20	0.021		
Zeit = Perioden	0.000	1	0.000	0.042	p = 0.833
Behandlungen	0.021	1	0.021	2.193	p = 0.150
Versuchsfehler	0.186	19	0.010		
Total	0.620	41			
Carry over Effekt	0.001	1	0.001	0.039	p = 0.837
Pat. innerh. d. Sequenz	0.411	19	0.022		

Multipl. Korrel. Koeff. $r_2 = 0.700236030401$ Faktor $\rho = 0.355373106137$

	Mittelw.	St.-Abw.	Beh. B = Mittelw.	St.-Abw.
1. Sequenz Beh. A =	0.237	0.097	0.185	0.119
2. Sequenz Beh. B =	0.182	0.113	0.222	0.156

6. Diskussion

Nach den vorliegenden Ergebnissen hat sich Propranolol nicht als überzeugend wirkungsvolles Medikament in der Behandlung des akuten Migräneanfalls bewährt. Sein geringerer Behandlungseffekt bei dieser Indikation im Vergleich zu seiner guten rezidivprophylaktischen Wirksamkeit läßt sich unter methodischen, pharmakologischen und pathophysiologischen Gesichtspunkten diskutieren.

Zunächst ist zu berücksichtigen, daß es sich bei der beschriebenen Methode um einen ersten Versuch handelt, den Erfolg von Propranolol bei der Anfallskupierung im Rahmen einer kontrollierten Doppel-Blind-Studie zu testen. Ergebnisse und klinische Prüfungen mit diesem Medikament liegen entweder nur aus Studien vor, die seine Anwendung als vorbeugendes Medikament erprobten und methodisch einen anderen Ansatz hatten, oder entstammen einem offenen Versuch, der nur eine vorläufige Aussage erlaubt. Bei der Fragestellung dieser Arbeit ging es darum, die Änderung einzelner Migräneanfälle an Hand mehrerer Symptome in ihrem Ablauf nach einmaliger Gabe von Propranolol zu bewerten, während die Studien über die prophylaktische Wirksamkeit den Erfolg nach regelmäßiger täglicher Einnahme an der Änderung der Kopfschmerz-Frequenz und -intensität über einen definierten Beobachtungszeitraum maßen. Wenngleich die zahlreichen Studien über die Langzeitbehandlung mit Propranolol jede für sich mit einer Ausnahme (53) zu einem günstigen und zumeist auch statistisch gesicherten Behandlungseffekt kommen, fällt auf, daß die methodischen Vorgehensweisen uneinheitlich sind. Die Studien unterscheiden sich nicht nur in der Bewertung der Kopfschmerz-Intensität, der statistischen Methode, der gewählten Versuchsanordnung und dem jeweiligen Patientenkollektiv, sondern auch in der Dauer der Behandlung und der täglich verabreichten Dosis von Propranolol. In einer 1981 erschienenen Arbeit über methodische Aspekte weisen Oleson u. a. auf die Fehlerquellen hin, die sich aus dem Mangel einer verbindlichen Übereinkunft über die Testung potentieller Migränemittel ergeben, und machen Vorschläge, die klinische

Prüfung soweit wie möglich zu standardisieren (70). Die Unsicherheit über die Aetiologie der Migräne und die Vielfältigkeit in der Symptomatik stellen zwangsläufig Unsicherheitsfaktoren bei der Beurteilung der Medikamentenwirkung dar, denen zumindest eine einheitliche Vorgehensweise bei der klinischen Prüfung gegenüberstehen sollte. Die Vorschläge dieser Autoren beziehen sich ausschließlich auf vorbeugende Behandlungsmaßnahmen - wohl deshalb, weil in den letzten zehn Jahren überwiegend Medikamente für die Langzeitbehandlung der Migräne erprobt wurden. Für die oben genannte Zielsetzung in dieser Arbeit konnte auf keine speziellen Empfehlungen oder Vorerfahrungen zurückgegriffen werden. Solange diese fehlen, sind in der Versuchsanordnung liegende Fehlerquellen nicht auszuschließen. Dies ist bei der Bewertung der Ergebnisse mit zu berücksichtigen.

Über die Wirksamkeit von Propranolol in der Langzeitbehandlung der Migräne liegen zahlreiche positive Doppel-Blind-Studien vor. Auch andere Beta-Blocker wurden auf ihren therapeutischen Wert bei dieser Indikation untersucht, allerdings weniger gründlich. Insofern besteht ein Ungleichgewicht in der Aussagemöglichkeit; weitere kontrollierte Doppel-Blind-Studien wären erforderlich, um den Nutzen anderer Beta-Blocker als Propranolol in der Behandlung der Migräne hinreichend zu sichern oder auszuschließen.

Es lassen sich einige Daten herausstellen, die Propranolol in der Reihe der Beta-Blocker offensichtlich einen Vorzug in der Therapie der Migräne einräumen. Wie im Abschnitt "Typologie der Beta-Rezeptorenblocker" beschrieben, besitzen diese Substanzen neben ihrer mehr oder weniger ausgeprägten spezifischen beta-blockierenden Wirkung eine Reihe weiterer Merkmale, in denen sie sich unterscheiden, zum Teil auch überschneiden. Einige Beta-Blocker wirken kardioselektiv, d. h. sie blockieren nur Beta₁-Rezeptoren; manche besitzen eine ausgeprägte "intrinsic sympathomimetic activity" (ISA), anderen fehlt sie. Die Fähigkeit, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, ist unterschiedlich usw.. Propranolol beispielsweise tritt leicht ins

Hirnparenchym über - gleiches gilt für Oxprenolol (Trasicor^R) und Alprenolol (Aptin^R), die jedoch im Gegensatz zu Propranolol unwirksam in der Behandlung der Migräne sind (27, 28, 97). Atenolol (Tenormin^R) andererseits, dem im klinischen Versuch ein ähnlich guter Effekt wie Propranolol zugeschrieben wird, reichert sich nur geringfügig im Hirnparenchym an (91, 97). Timolol (Temserin^R), eine weitere Substanz, die ähnlich gut wirksam erscheint wie Propranolol und Atenolol blockiert Beta₁- und Beta₂-Rezeptoren, während Atenolol überwiegend ein Beta₁-Blocker ist (12, 97). Im Hinblick auf die "intrinsic sympathomimetic activity" (ISA) haben alle drei Substanzen (Propranolol, Timolol und Atenolol) eine gleich geringe, praktisch zu vernachlässigende Ausprägung (97). Alprenolol und Oxprenolol sind Beta₁- und Beta₂-Antagonisten mit ausgeprägter agonistischer Restwirkung; Acebutol (Prent^R) ist, ähnlich wie Atenolol, ein selektiver Beta₁-Blocker mit allerdings vorhandener sympathomimetischer Komponente und wirkungslos in der Behandlung der Migräne (68).

Zusammenfassend scheinen die nichtselektiven Beta-Blocker mit fehlender "intrinsic sympathomimetic activity" (ISA) günstige Voraussetzungen im Hinblick auf die Migräne-Beeinflussung zu haben, während Fettlöslichkeit und Penetration ins Hirnparenchym sowie membranstabilisierende Eigenschaften offenbar nicht so entscheidend sind.

Beta-Rezeptoren finden sich in vielen Körperorganen und Geweben. Sie sind Teil des vegetativen Nervensystems, das, willentlich wenig beeinflussbar, Aktionen von Organsystemen wie Herz, Blutgefäße, Bronchien u. a. reguliert. Auch im Gehirn, vor allem im Cortex, im limbischen System und im Thalamus- bzw. Hypothalamus-Gebiet sind Beta-Rezeptoren vorhanden. Grobschematisch läßt sich - entsprechend der Verteilung der Rezeptoren - die Einflußnahme von Beta-Blockern in einen "zentralen" (auf Hirnstrukturen bezogenen) und einen "peripheren" (auf Blutgefäße bezogenen) Angriffspunkt unterscheiden. Die periphere Wirkungsweise ist - wie aus in vitro Experimenten an glatter Gefäßmuskulatur bekannt - relativ leicht nachzuvollziehen: Beta-Rezeptoren vermitteln über Adrenalin oder

Noradrenalin eine Gefäßerweiterung, die Blockade der Rezeptoren hemmt und verhindert diese katecholaminbedingte Stimulation.

Unsicherheit herrscht über die Verteilung von Beta-Rezeptoren an den Kopfgefäßen. Es gibt große Species-abhängige wie auch regional bedingte Unterschiede. Für den Nachweis von Beta-Rezeptoren an zentralnervösen Funktionssystemen bestehen nur indirekte Aussagemöglichkeiten. So unterdrücken Beta-Blocker die respiratorische Antwort auf eine erhöhte CO_2 -Spannung im Blut und greifen in den hypophysären Regelkreis bestimmter Hormone ein. Auch Abweichungen vom normalen EEG unter Beta-Blockern sind beschrieben worden (93). Schlafstörungen und vermehrtes intensives Träumen können ebenso auftreten wie Schläfrigkeit und allgemeine Abgeschlagenheit. Neben diesen therapeutisch nicht zu verwertenden Einflüssen kommen als seltene paradoxe Effekte Halluzinationen und delirante Bilder vor und geben Hinweise auf eine zentralnervöse Beeinträchtigung. Essentieller Tremor und das Angstsyndrom gelten heute als gesicherte Anwendungsgebiete für Beta-Blocker. Ob Beta-Rezeptoren und ihre Blockade allein für alle beschriebenen Auswirkungen verantwortlich sind, ist fraglich. Es wird angenommen, daß Beta-Blocker auch potente Antagonisten an serotonergen Rezeptoren sind und über diesen Mechanismus in vaskuläre und zentrale Steuerungsvorgänge eingreifen (32, 64).

Die Beantwortung der Frage, welchen Einfluß peripherer, zentraler und serotonerger Effekt von Propranolol in Zusammenhang mit Migräne hat, stößt vor allem auf zwei Schwierigkeiten. Zum einen sind die Kenntnisse über den pharmakologischen Wirkmechanismus noch unvollständig; zum anderen beruhen die Vorstellungen über Ursprung und Wesen der Migräne auf hypothetischen Annahmen. Mehr oder weniger gut fundierte Einzel-Kenntnisse über die Pathogenese der Migräne stellen die Grundlage für eine vermutete pharmakologische Wirkungsweise dar - dieses Problem betrifft im übrigen auch andere Migränemittel als Propranolol. Letztlich ist unklar, ob Migräne auf einer primär zentralnervösen Funktionsstörung mit nachgeschalteten vaskulären Verän-

derungen beruht oder aber die Durchblutungsänderung mit entsprechenden Funktionsausfällen der initiale Störfaktor ist. Beide Hypothesen werden heute vertreten, wenngleich in den meisten Arbeiten über Migräne von einer primären Gefäßinstabilität ausgegangen wird. Wahrscheinlich auf dem Hintergrund der geschichtlichen Entwicklung der Migräneforschung ist zu verstehen, daß sich erst neuerdings die Erkenntnis einer zentralen Genese durchsetzt, vor allem deshalb, weil viele Erklärungsmodelle, basierend auf den alten Wolffschen Theorien, unlösbare Widersprüche bei zunehmend exakter werdenden Forschungsmethoden aufwerfen.

Folgt man beiden theoretischen Ansätzen, so ergeben sich für die Betrachtung der Wirkungsweise von Propranolol in der Migräne verschiedene Möglichkeiten. Unter der Annahme, daß eine erhöhte Serotonin-Konzentration im Blut eine initiale Vasokonstriktion und damit den Migräneanfall hervorruft, wirkt Propranolol durch Blockade vaskulärer Serotonin-Rezeptoren der Gefäßverengung entgegen und verhindert in der zweiten Phase die Gefäßerweiterung durch seine Beta-Rezeptor-blockierenden Eigenschaften. Neben dieser gängigen Vorstellung eines peripher-vaskulären Angriffspunktes ist in der Literatur ein Beispiel für die zentrale migränelindernde Einflußnahme von Propranolol beschrieben. Die Gefäßrezeptor-blockierende Eigenschaft ist ganz überwiegend mit der linksdrehenden Form von Propranolol gekoppelt, während das rechtsdrehende Isomer so gut wie keine Gefäßwirkung hat. Beide Substanzen können die Blut-Hirn-Schranke passieren. Stensrud und Sjaastad verglichen getrennt die Wirksamkeit von D- und L-Propranolol bei der Langzeitbehandlung der Migräne gegenüber Placebo (90). Dabei war die Wirksamkeit von L-Propranolol geringfügig besser als die von D-Propranolol; beide Formen waren jedoch der Placebo-Wirkung statistisch signifikant überlegen. Die Autoren vermuten nach diesem Untersuchungsergebnis, daß ein Teil der guten Wirksamkeit wahrscheinlich mit einem zentralen, von Gefäßrezeptoren unabhängigen Angriffspunkt, zu erklären ist.

Die Hypothesen über eine zentrale Genese der Migräne sind spärlich; sie beziehen sich auf einen Defekt in serotonerg ge-

steuerten Funktionssystemen, der mit einer Vasolabilität und Änderung der Schmerzempfindung einhergeht. Auch eine allgemein erhöhte sympathische Aktivität und gestörte Transmitterverhältnisse werden als Auslösemechanismen vermutet. Diese bislang wenig konkreten Theorien gewinnen an Bedeutung, wenn man sich vergegenwärtigt, daß ein Teil der Indikationen für Propranolol - unabhängig von Migräne - sich auf psychische Funktionsbereiche bezieht. Unter anderem wird die Substanz als Anxiolytikum eingesetzt. Das Angstsyndrom im weiteren Sinne besteht aus einer somatischen und psychischen Komponente. Somatisch stehen vegetativ bedingte Symptome wie Tachykardie, Herzklopfen, Zittern und Schwitzen im Vordergrund; psychisch sind Symptome wie Spannung, Furcht und Konzentrationsschwierigkeiten vorherrschend. Propranolol beeinflusst positiv akute phobische Angstzustände sowie die vegetativ beta-adrenerg vermittelten somatischen Beschwerden. In dieses Wirkungsspektrum fügt sich die Teiltheorie einer allgemein erhöhten sympathischen Aktivität als mögliche Grundstörung des Migränekranken - klinisch häufig erkennbar an der Tatsache, daß Migräneanfälle in Streßsituationen oder unmittelbar nach Streß auftreten.

Angst, psychomotorische Kontrolle und wahrscheinlich auch eine Reihe weiterer Affekt- und Verhaltensweisen werden vom Limbischen System gesteuert. Propranolol wird eine Einflußnahme über Beta-Rezeptoren im Limbischen System zugesprochen; sein anxiolytischer und psychomotorisch stabilisierender Effekt wird damit erklärt. Man hat das Limbische System auch als "emotionales Gehirn" bezeichnet; es handelt sich dabei nicht um ein geschlossenes, topisch geordnetes Bahnsystem, sondern um eine Zusammenfassung eng verknüpfter Kerne und Rindenbezirke. Eine Störung in diesem System wird heute bei vielen psychosomatischen Erkrankungen vermutet.

Faßt man Migräne beispielsweise als Erkrankung aus dem psychosomatischen Formenkreis auf, so ließe sich nicht nur ein Anhaltspunkt für die gute Wirkungsweise von Propranolol überhaupt, sondern auch eine Erklärung dafür finden, warum die

Dauerbehandlung erfolgreicher ist als die sporadische Anfallskupierung. Migräne als angeborene oder erworbene Disposition, auf bestimmte Störfaktoren mit einem mehr oder weniger ausgeprägten Erscheinungsbild zu reagieren, läßt die Behandlung der "Grunderkrankung" sinnvoller erscheinen als nur die akute Einflußnahme auf manifest werdende Symptome.

Eine weitere Gruppe von Gemütsleiden - Depressionen - scheint nach den vorliegenden Untersuchungen mit einer Migräneerkrankung häufig vergesellschaftet zu sein. Diese Erkenntnis und die Tatsache, daß Antidepressiva in die Funktionsketten des Transmittermechanismus eingreifen, die sowohl bei Depressionen wie auch bei Kopfschmerzen eine Rolle spielen, haben schließlich dazu geführt, Antidepressiva auch in der Langzeitbehandlung der Migräne therapeutisch zu nutzen. Eine nicht veröffentlichte Doppel-Blind-Studie, deren Daten anläßlich eines Kopfschmerzkongresses in München 1983 vorgestellt wurden, verglich die Wirksamkeit von Clomipramin (Anafranil^R), einem Antidepressivum, und Metoprolol (Beloc^R), einem Beta-Blocker, in der Migräne-Prophylaxe. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Verringerung der Migräneanfälle unter beiden Medikamenten im Vergleich zu Placebo. Metoprolol führte neben der Abnahme der Anfälle zusätzlich zu einer Abnahme der Ergotamin-Medikation; in der Clomipramin-Gruppe waren auch nach Beendigung der Behandlung Kopfschmerzanfälle seltener.

Migräne, als psychoreaktive Störung verstanden, könnte also eine Erklärung dafür liefern, warum Propranolol sich in vielen Langzeit-Studien als wirksam erweisen hat, bei der Akut-Anwendung; jedoch - wie die Ergebnisse dieser Studie zeigen - den Migräneanfall nicht überzeugend kupiert. Ähnlich wie Antidepressiva nicht nach einmaliger Anwendung die Depression zum Verschwinden bringt, sondern erst die regelmäßige längerdauernde Einnahme zur Linderung führt, könnte Propranolol seinen nutzbringenden Effekt in der Migränebehandlung entfalten. Konstante Blutspiegel zur Aufrechterhaltung seiner Wirksamkeit wären dann - wiederum ähnlich wie bei Antidepressiva - wesentliche Voraussetzung. Ob eine solche Erklärung auch für andere Hypothesen, z. B. einen gestörten Serotonin-Stoffwechsel im

Gehirn zutrifft, ist fraglich, aber denkbar. Aus tierexperimentellen Untersuchungen ist bekannt, daß Propranolol zu den Serotonin-Rezeptoren des Gehirns eine ähnlich große stereospezifische Affinität besitzt wie Methysergid. Methysergid kann - wie Propranolol - die Blut-Hirnschranke passieren und hat eine sowohl agonistische wie antagonistische Wirkung an serotonergen Rezeptoren (40). Therapeutisch ist es erfahrungsgemäß für die Anfallskupierung ungeeignet, hat aber eine gute rezidivprophylaktische Wirkung. Behan und Reid verglichen 1981 in einer Studie die Wirksamkeit von Propranolol und Methysergid bei 56 Patienten mit Migräne (8). Dabei waren beide Medikamente in der Langzeitbehandlung gleich effektiv.

Die genannten Überlegungen decken nur Teilaspekte von Migräne-Hypothesen ab. Viele Fragen bleiben offen. So besteht z. B. die Erfahrung, daß stark vasoaktive Medikamente, vor allem aus der Reihe der Ergotamine, einen Migräneanfall prompt und meßbar an einer Amplitudenabnahme des dilatierten Kopfgefäßes unterbrechen können. Propranolol hat - wie an früherer Stelle ausgeführt - neben den zuletzt diskutierten recht ungenau bekannten zentralen Effekten eine als sicher geltende Gefäßwirkung. Es liegt als Gemisch aus D- und L-Form vor, wobei die gefäßwirksame L-Form 200-fach stärker ausgeprägt ist als die diesbezüglich inaktive D-Form. Der peripher gefäßwirksame Anteil ist in der hier verabreichten Einzeldosis von 80 mg bzw. 160 mg innerhalb von 2 Stunden bei einer Bioverfügbarkeit von 35 Prozent offenbar nicht ausreichend, die Gefäßdysregulation sofort zu unterbrechen. In den Langzeitstudien über Propranolol sind die gewählten Dosen sehr unterschiedlich: sowohl 40 mg wie auch 160 mg täglich haben gleichermaßen gute Wirksamkeit gezeigt. Es ist anzunehmen, daß sich dabei peripherer und zentraler Effekt summieren. Es fehlen jedoch die Ermittlung einer therapeutisch verbindlichen Dosis in Abhängigkeit vom Blutspiegel wie auch Aussagemöglichkeiten darüber, ob die eine oder andere Wirkungskomponente dosisabhängig stärker oder schwächer zum Ausdruck kommt. Von daher bietet sich an, Propranolol bei der Akut-Therapie - und dies wäre bei einmaliger, sporadischer Anwendung vertretbar -

über 160 mg hinaus zu verabreichen, um eine potentiell periphere Wirksamkeit zur raschen Unterbrechung des Migräneanfalls auszutesten. Sollte sich dabei ein positiver Effekt zeigen, könnte Propranolol beispielsweise gegen Ergotamin geprüft werden, um seine Potenz im Vergleich zu diesem stark gefäßwirksamen Medikament zu bestimmen. Im negativen Falle wäre zu fragen, ob der peripher-vaskuläre Wirkmechanismus der Beta-Blocker überhaupt eine gravierende Rolle bei der Beeinflussung der Migräne spielt.

Insgesamt kann man nach dem heutigen Stand des Wissens sagen, daß sich für den Erfolg von Propranolol in der Migräne-Behandlung eher die zeitlich befristete regelmäßige Einnahme abzeichnet. Die negativen Ergebnisse dieser Studie stützen indirekt seine länger bestehende Indikation. Einige Punkte, die zur weiteren Erforschung anregen, sind offen und sollten geklärt werden, bevor Propranolol als Medikament zur Akut-Behandlung der Migräne vernachlässigt werden kann.

Die Symptomatologie der Migräne ist - wie eingangs beschrieben - sehr variabel. Dies hat in der Vergangenheit unter anderem auch zu der Frage geführt, ob den jeweiligen Kopfschmerz-Mustern nicht jeweils verschiedene Auslösemechanismen zugrunde liegen. Oleson u. a. schlagen in ihrer Arbeit über methodische Aspekte zur klinischen Prüfung von Migränemitteln vor, den Effekt eines zu testenden Medikamentes für die jeweiligen Ausprägungsformen der Migräne gesondert zu betrachten, um von daher mehr Aufschluß über eine vielleicht spezifische Wirksamkeit zu erlangen (70). Dieser Aspekt wurde in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt, er kann aber, ebenso wie die anderen aufgeworfenen Fragen als Anregung für künftige Untersuchungen über die Behandlung des akuten Migräneanfalls mit Propranolol gelten.

7. Zusammenfassung

In einer kontrollierten Doppel-Blind-Studie wurde die Wirksamkeit von DL-Propranolol (Dociton^R) in der Dosierung von 80 mg bzw. 160 mg innerhalb von 2 Stunden zur Behandlung des akuten Migräneanfalls getestet. Im Gegensatz zu den guten Erfahrungen mit diesem Medikament unter täglicher Einnahme auch im kopfschmerzfreien Intervall, erwies sich Propranolol nach den Ergebnissen dieser Studie als ungeeignet zur Sofortunterbrechung der Migräne. Sichere pharmakologische Daten, die Propranolol von vorn herein für die Dauerbehandlung oder Akut-Therapie prädestinieren, liegen nicht vor.

Migräne ist eine Erkrankung, die mit paroxysmalen vaskulären, biochemischen und neurologischen Veränderungen einhergehen kann. Ein erkennbares anatomisches oder morphologisches Substrat liegt ihr nicht zugrunde; das klinische Erscheinungsbild ist sehr variabel. Dadurch werden nicht nur die Definition und Klassifikation der Migräne erheblich erschwert, sondern auch Erklärungen über das Eingreifen von Medikamenten in das Migränegeschehen vor viele Unsicherheiten gestellt.

In der heutigen Migränerforschung zeichnen sich zwei Schwerpunkte ab: die Theorie einer von humoraler Seite ausgelösten Gefäßregulationsstörung und die Vorstellung einer zentralen Genese der Migräne. Vor allem eine gestörte Thrombozytenfunktion, die vermehrte Freisetzung von Serotonin und seine rasche Konzentrationsänderung im Blut werden auf der einen Seite als wichtiger aetiologischer Faktor vermutet; auf der anderen Seite werden ein gestörter Turnover von Serotonin und anderen Transmittern in bestimmten Teilen des Gehirns mit der Folge einer Vasolabilität und Veränderung der Schmerzschwelle für wahrscheinlich gehalten. Neben der organbezogenen Betrachtungsweise und deren Protagonisten gibt es Untersucher, die die Migräne den psychosomatischen Störungen zuordnen. Erhöhte Neurosedispositionen und Depressivität sind Merkmale,

die beim Migränekranken gehäuft anzutreffen sind.

Propranolol ist ein Beta-Blocker, der als lipophile Substanz die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden vermag, Beta₁-, Beta₂- und Serotonin-Rezeptoren antagonisiert und keine beta-adrenerge Restaktivität besitzt. Im Zusammenhang mit gängigen Migränetheorien können ihm mehrere Wirkungsweisen unterstellt werden. Propranolol blockiert serotonerge und beta-adrenerge Gefäßrezeptoren und unterbindet damit Konstriktion und nachfolgende Erweiterung der Kopfgefäße.

Darüber hinaus hat es einen nachgewiesenen zentralen, von der Gefäßwirkung unabhängigen Effekt. Als zentraler Angriffspunkt werden Serotonin- und Beta-Rezeptoren im Limbischen System und Hirnstamm angenommen. Die Theorie einer gestörten Transmitterfunktion in diesen Strukturen ist nicht nur im Hinblick auf Migräne relevant; auch Erkrankungen aus dem psychosomatischen Formenkreis und Depressionen wird eine Störung in den Funktionsketten des Transmittersystems im Gehirn unterstellt.

Die Tatsache, daß die genannten Effekte anscheinend erst unter der Dauertherapie mit Propranolol zum Tragen kommen, bei der Akut-Behandlung der Migräne sich jedoch nicht überzeugend auswirken, liegt wahrscheinlich im Wesen dieser Erkrankung begründet. Eine Entscheidung darüber, was Migräne tatsächlich ist, kann bis heute nicht getroffen werden. Alle Theorien darüber stellen nur Teilaspekte dar, die sich formal auf eine "zentrale" oder "periphere" Betrachtungsweise festlegen lassen. Über den Zusammenhang von psychosomatischer Beeinträchtigung und Depression mit Migräne einerseits und mutmaßlicher Fehlsteuerung im Transmittersystem des Gehirns als Grundlage aller drei Erkrankungen andererseits, ist zumindest die Möglichkeit gegeben, Migräne als zentral bedingte Störung aufzufassen, deren Beeinflussung nur längerfristig gelingt.

Andererseits bleibt offen, warum der potentiell gefäßwirksame Anteil von Propranolol bei der Akut-Behandlung nicht ausreicht, um den Migräneanfall von symptomatisch-vaskulärer

Seite her zu unterbrechen. Bekanntermaßen ist mit einem anderen vasoaktiven Medikament - Ergotamin - ein solcher Effekt prompt zu erreichen. Entweder ist die hier verabreichte Dosis zu gering, um eine direkte Gefäßwirkung zu zeigen, oder konstante Blutspiegel sind erforderlich, um den Gefäßtonus über vaskuläre Rezeptoren aufrecht zu erhalten. Denkbar ist auch, daß der periphere Wirkmechanismus überhaupt nur eine untergeordnete Rolle spielt. Bevor Propranolol als Akut-Medikament zur Behandlung des Migräneanfalls vernachlässigt werden kann, sollte geprüft werden, ob die eine oder andere Wirkungskomponente dosisabhängig stärker oder schwächer zum Ausdruck kommt.

8. Literaturverzeichnis

1. Aellig, W.H. (1982): Agonists and antagonists of 5-hydroxytryptamine on venomotor receptors. *Advances in Neurology*, Vol. 33, Headache: Physiopathological and clinical concepts. Raven Press, New York, pp 321 - 324
2. Almay, B.G.J., Johansson, F., Von Knarring, L., Terenius, L. and Wahlström, A. (1978): Endorphins in chronic pain. Differences in CSF endorphin levels between organic and psychogenic pain syndrome. *Pain*, 5:153 - 162
3. Anderson, C.D. and Franks, R.D. (1981): Migraine and tension headache: is there a physiological difference. *Headache*, 21:63 - 71
4. Anthony, M. (1982): Serotonin and cyclic nucleotides in migraine. *Advances in Neurology*, Vol. 33, Headache: Physiopathological and clinical concepts. Raven Press, New York, pp 45 - 50
5. Apperley, E., Humphrey, P.P.A. and Cevy, G.P. (1980): Receptors for 5-hydroxytryptamine and noradrenalin in rabbit isolated ear artery and aorta. *Br. J. Pharmacol.*, 58:211 - 221
6. Bakal, D.A. and Kaganov, J.A. (1977): Muscle contraction and migraine headache: psychophysiologic comparison. *Headache*, 17:208 - 215
7. Barolin, G.S. and Schnaberth, G. (1972): Zweijahresbericht des österreichischen Kopfschmerz-Zentrums. *Wien. Klin. Wochenschrift*, 84:126 - 130

8. Behan, P.O. and Reid, M. (1980): Propranolol in the treatment of migraine, *Practitioner*, 224: 201 - 204
9. Békés, M., Matos, L., Rausch, J. and Török, E. (1968): Treatment of migraine with propranolol. *Lancet* II:980
10. Bickerstaff, E.R. (1964): Ophthalmoplegic migraine. *Rev. Neurol.*, 110:582 - 588
11. Borgesen, S.E., Nielsen, J.L. and Möller, C.E. (1974): Prophylactic treatment of migraine with propranolol. *Acta Neurol. Scand.*, 50:651 - 656
12. Briggs, R.S. and Millac, P.A. (1979): Timolol in migraine prophylaxis. *Headache*, 19:379 - 381
13. Bruyn, G.W. (1982): Cerebral cortex and migraine. *Advances in Neurology*, Vol. 33, *Headache: Physiopathological and clinical concepts*, Raven Press, New York, pp 151 - 170
14. Cohen, M.J. and McArthur, D.L. (1981): Classification of migraine and tension headache from a survey of 10.000 headache diaries. *Headache*, 21:25 - 29
15. Couch, J.R. and Hassanein, R.S. (1977): Platelet aggregability in migraine. *Neurology*, 27: 843 - 848
16. Couch, J.R., Ziegler, D.K. and Hassanein, R. (1976): Amitriptyline in the prophylaxis of migraine. Effectiveness and relationship of antimigraine and antidepressant effects. *Neurology*, 26: 121 - 127

17. Classification of Headache (1962): Ad hoc committee on the classification of headache, Special communication. J.A.M.A., March 3:717 - 718
18. Daalsgaard-Nielsen, T. and Genefke, J.K. (1974): Serotonin release and uptake in platelets from healthy persons and migraine patients in attack free intervalls. Headache, 14:26 - 32
19. Dalessio, D.J. (1974): Mechanisms and biochemistry of headache. Postgrad. Med., 56:55 - 62
20. D'Andrea, G., Toldo, M., Cananzi, A. and Ferro-Milone, F. (1982): Platelets activation and acetylsalicylic acid (low dose) in migraine. Abstract of papers presented at the 4th International Symposium, organized by the Migraine Trust, London
21. Desmukh, S.B. and Meyer, J.S. (1977): Cyclic changes in platelets dynamics and the pathogenesis and prophylaxis of migraine. Headache, 17:101 - 108
22. Diamonds, S. and Medina, J.L. (1976): Double blind study of propranolol for migraine prophylaxis. Headache, 16:24 - 27
23. Duke, H.T. and Vieth, R.G. (1964): Cerebral arteriography during migraine prodrome and headache. Neurology, 14:636 - 639
24. Edmeads, J. (1977): Cerebral blood flow in migraine. Headache, 17:148 - 152
25. Edvinsson, L., Hardebo, J.E. and Owman, C. (1978): Pharmacological analysis of 5-hydroxytryptamine receptors in isolated intracranial and extracranial vessels of cat and man. Circ. Res., 42:143 - 151

26. Ekbom, K.A. (1970): A clinical comparison of cluster headache and migraine. *Acta Neurol. Scand.*, 46 (Suppl. 41):1 - 48
27. Ekbom, K.A. (1975): Alprenolol for migraine prophylaxis. *Headache*, 15:129 - 132
28. Ekbom, K.A. and Zettermann, M. (1977): Oxprenolol in the treatment of migraine. *Acta Neurol. Scand.*, 56: 181 - 184
29. Fanchamps, A. (1982): The evolution of thinking about the role and site of action of serotonin in migraine. *Advances in Neurology*, Vol. 33, Headache: Physiopathological and clinical concepts, Raven Press, New York, pp 31 - 34
30. Forssman, B., Henriksson, K. G. and Johannsson, V. (1976): Propranolol for migraine prophylaxis. *Headache* 16:238 - 245
31. Forth, W., Henschler, D. and Rummel, W. (1975): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxologie. Bibliographisches Institut, Mannheim
32. Fozard, J.R. (1982): Basic mechanisms of antimigraine drugs. *Advances in Neurology*, Vol. 33, Headache: Physiopathological and clinical concepts. Raven Press, New York, pp 295 - 308
33. Friedman, A.P. (1982): Overview of migraine. *Advances in Neurology*, Vol. 33, Headache: Physiopathological and clinical concepts. Raven Press, New York, pp 1 - 18
34. Friedman, A.P. and Merritt, H. (1957): Treatment of headache. *J.A.M.A.*, Nov. 13:1111 - 1116

35. Garnie, J.D. and Schellinger, D. (1983): Arterial spasms as a finding intimately associated with the onset of vascular headache. *Neuroradiology*, 24: 273 - 276
36. Gawel, M.J. and Clifford-Rose, F. (1982): Platelet function in migraineurs. *Advances in Neurology*, Vol. 33, Headache: Physiopathological and clinical concepts. Raven Press, New York, pp 237 - 242
37. Ghose, K., Carroll, D. and Coppen, A. (1978): Studies of the interaction of tyramine in migraine patients. *Current concepts in migraine research*. Raven Press, New York, pp 89 - 96
38. Glover, V., Peatfield, R., Zammit-Pace, R., Littlewood, J., Gawel, M., Clifford-Rose, F. and Sandler, M. (1981): Platelet monamine oxidase activity and headache. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 44: 786 - 790
39. Gomersall, J. D. and Stuart, A. (1973): Amitriptyline in migraine prophylaxis. Changes in pattern of attacks during a controlled clinical trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 36:684 - 690
40. Haigler, H.J. (1982): Characteristics of extravascular serotonin receptors in the brain. *Advances in Neurology*, Vol. 33, Headache: Physiopathological and clinical concepts. Raven Press, New York, pp 283 - 290
41. Hakkarainen, H., Hokkanen, E. and Kallaranta, T. (1980): The role of clonidin in the treatment of migraine: a review of the literature and personal experience. *Upsala J. Med. Sci.*, 85, Suppl. 31:16 - 19

42. Hakkarainen, H., Vapaatolo, H., Gothoni, G. and Parantainen, J. (1978): Tolfenamic acid, acetylsalicyl acid and ergotamin tartrate in acute migraine attack: a double blind cross over study. Abstract of Papers presented at the 2nd International Symposium, organized by the Migraine Trust, London
43. Hanington, E. (1982): Migraine as a blood disorder: preliminary studies. Advances in Neurology, Vol. 33, Headache: Physiopathological and clinical concepts. Raven Press, New York, pp 253 - 256
44. Hanington, E. and Harper, A.M. (1968): The role of tyramine in the aetiology of migraine and related studies on the cerebral and extracerebral circulation. Headache, 8:84 - 102
45. Hanington, E., Jones, R.J. and Wachowicz, B. (1981): Migraine: a platelet disorder. Lancet, Oct. 3: 720 - 723
46. Hardörfer-Brune, D. and Kaiser, K. (1977): Propranolol in der Migränetherapie. Med. Welt, 28:1931 - 1935
47. Harper, A.M. and McCulloch, J. (1978): Phenylaethylamine and the cerebral circulation. Current concepts in migraine research. Raven Press, New York, pp 85 - 88
48. Harper, A.M., Mackenzie, E.T. and Pickard, J.D (1978): Serotonin and prostaglandins: intracranial and extracranial effects with reference to migraine. Current concepts in migraine research. Raven Press, New York, pp 101 - 104

49. Hendryk-Gutt, R. and Rees, W.L. (1973): Psychological aspects of migraine. *J. Psychosom. Research*, 17: 141 - 153
50. Heyck, H. (1975): *Der Kopfschmerz*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
51. Heyck, H. (1956): *Neue Beiträge zur Klinik und Pathogenese der Migräne*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
52. Hilton, B.P. and Cumings, J.N. (1971): An assessment of platelet aggregation induced by 5-hydroxytryptamine. *J. Clin. Pathol.*, 24:250 - 258
53. Holdorf, B., Sinn, M. and Roth, G. (1977): Propranolol in der Migräneprophylaxe. *Med. Klin.* 72, 25:1115 - 1118
54. Jones, R.J., Forsythe, A.M. and Amess, J.A.L. (1982): Platelet aggregation in migraine patients during the headache free interval. *Advances in Neurology*, Vol. 33, *Headache: Physiopathological and clinical concepts*, Raven Press, New York, pp 275 - 278
55. Kalendowsky, Z. and Austin, J. H. (1975): Complicated migraine: its association with increased platelet aggregability and abnormal plasma coagulation factors. *Headache*, 15:18 - 35
56. Kerber, C.W. and Newton, T.H. (1973): The macro- and microvasculature of the Dura Mater. *Neuroradiology*, 6:175 - 179
57. Kudrow, L. (1980): *Cluster Headache, Mechanisms and Management*. Oxford University Press, New York

58. Lance, J.W. (1982): What is migraine? Advances in Neurology, Vol. 33, Headache: Physiopathological and clinical concepts. Raven Press, New York, pp 21 - 26
59. Lance, J.W., Anthony, M. and Gonski, A. (1967): Serotonin, the carotid body and cranial vessels in migraine. Arch. Neurol., 16:553 - 558
60. Lord, G.D.A. and Duckworth, J.W. (1978): Complement and immun complex studies in migraine. Headache, 18: 255 - 260
61. Malvea, B.P., Gwon, N. and Grahame, J.R. (1973): Propranolol prophylaxis of migraine. Headache, 12:163 - 168
62. Marshall, J. (1978): Cerebral blood flow in migraine. Current concepts in migraine research. Raven Press New York, pp 131 - 140
63. Masuzawa, T., Shinoda, S., Furuse, M., Nakahara, N., Abe, F. and Sato, F. (1983): Cerebral angiographic changes on serial examination of a patient with migraine. Neuroradiology, 24:277 - 281
64. Middlemiss, D.N., Blakeborough, I. and Leather, S.R. (1977): Direct evidence for an interaction of beta-adrenergic blockers with 5-HT-receptors. Nature, 267:289 - 290
65. Müller-Schweinitzer, E. and Fanchamps, A. (1982): Effects on arterial receptors of ergot derivatives used in migraine. Advances in Neurology. Vol. 33, Headache: Physiopathological and clinical concepts, Raven New York, pp 343 - 356

66. Müller-Schweinitzer, E. (1978): Studies on 5-HT-receptors in vascular smooth muscles. Res. Clin. Stud. Headache, 6:6 - 12
67. Mumenthaler, M. and Regli, F. (1981): Kopfschmerzen. Diagnose, Differentialdiagnose, Therapie. Sandoz, Nürnberg
68. Nanda, R.N., Johnson, R.H., Gray, J., Keogh, H.J. and Melville, J.D. (1978): A double blind trial of acebutol for migraine prophylaxis. Headache, 18: 20 - 22
69. O'Brian, M.D. (1971): Cerebral blood flow changes in migraine. Headache, 10:139 - 143
70. Oleson, J., Krabbe, A.E. and Tfelt-Hansen, P. (1981): Methodological aspects of prophylactic drug trial in migraine. Cephalalgia, 1:127 - 141
71. O'Neill, B.P. and Mann, J.D. (1978): Aspirin prophylaxis in migraine. Lancet II:1179 - 1180
72. Ostfeld, A.M. (1959): Some aspects of cardiovascular regulation in man. Angiology, 10:34 - 42
73. Peck, D.F. and Attfield, M.E. (1981): Migraine symptoms on the Waters Headache Questionnaire: A statistical analysis. J. Psychosom. Res., 25, 4:281 - 288
74. Pert, A. (1982): Mechanism of opiate analgesia and the role of endorphins in pain suppression. Advances in Neurology, Vol. 33, Headache: Physiopathological and clinical concepts. Raven Press, New York, pp 107 - 122

75. Planz, S. and Maxion, H. (1978): Ergebnisse einer Untersuchung mit drei Persönlichkeitsinventaren bei 80 Migränepatienten. *Nervenarzt*, 49:357 - 360
76. Rabkin, R., Stables, D.P., Levin, N.W. and Suzman, M.M. (1966): The prophylactic value of propranolol in angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 1, 18:370 - 383
77. Rowbotham, G.F. and Little, E. (1965): New concepts on the aetiology and vascularization of meningiomata; the mechanism of migraine; the chemical processes of the cerebrospinal fluid; and the formation of collection of the blood or fluid in subdural space. *Brit. J. Surg.*, 52, 1:21 - 24
78. Sandler, M., Youdim, M.B.H. and Hanington, E. (1974): A phenylaethylamine oxidising effect in migraine. *Nature*, 250:335 - 337
79. Saxena, P. (1982): Agonists and antagonists of vascular receptors. *Advances in Neurology*, Vol. 33, Headache: Physiopathological and clinical concepts, Raven Press, New York, pp 309 - 314
80. Shaw, S.W.H., Johnson, R.H. and Keogh, H.J. (1978): Oral tyramine in dietary migraine sufferers. *Current concepts in migraine research*. Raven Press, New York, pp 31 - 40
81. Sicuteri, F. (1982): Natural opioids in migraine. *Advances in Neurology*, Vol. 33, Headache: Physiopathological and clinical concepts. Raven Press, New York, pp 65 - 74
82. Sicuteri, F., Testi, A. and Anselmi, B. (1961): Biochemical investigation in headache: increase in the hydroxyindolaecitic acid excretion during migraine attack. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunology*, 19:55 - 58

83. Skinhøj, E. (1970): Regional cerebral blood flow in the migraine attack. *Hemicrania*, 2:24 - 25
84. Skinhøj, E. and Paulson, O.B. (1969): Regional blood flow in the internal carotid distribution during migraine attack. *Br. Med. J.*, 3:569 - 570
85. Sovak, M. (1981): Zum gegenwärtigen Stand der Kenntnis der Migräneetiologie und -therapie. *Schmerz*, 3: 95 - 101
86. Soyka, D. (1979): Die Migräne. Labaz, Erfolg durch Forschung, 7. Carl Kobs, Graphischer Betrieb, Düsseldorf
87. Soyka, D. (1983): Migräne, Pathogenese - Pharmakologie - Therapie, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart
88. Spiering, E.L.H. and Saxena, R.P. (1980): Antimigraine drugs and cranial arteriovenous shunting in the cat. *Neurology*, 30:696 - 701
89. Spiering, E.L.H. and Saxena, R.P. (1980): The action of ergotamine on the distribution of carotid blood flow - the migraine shunt theory revisited. *Headache*, 20:143 - 145
90. Stensrud, P. and Sjaastad, O. (1976): Short term clinical trial of propranolol in the racemic form (inalderl), D-propranolol and placebo in migraine. *Acta Neurol. Scand.*, 53:229 - 232
91. Stensrud, P. and Sjaastad, O. (1978): Comparative trial of tenormin (atenolol) and inderal (propranolol) in migraine. *Headache*, 20:204 - 207

92. Tfelt-Hansen, P., Eickhoff, J.H. and Oleson, J. (1982):
Duration of the biological effects of ergotamine
tartrate. **Advances in Neurology**, Vol. 33,
Headache: Physiopathological and clinical
concepts, Raven Press, New York, pp 315 - 320
93. Tokola, R. and Hokkanen, E. (1978): Propranolol for acute
migraine. **Br.Med. J.**, Oct. 14:1089
94. Wachowicz, B. (1982): Platelet activation: its possible role
the migraine mechanism. **Advances in Neurology**,
Vol. 33, Headache: Physiopathological and clinical
concepts. Raven Press, New York, pp 243 - 246
95. Walsh, J.O. and O'Doherty, D.S. (1960): A possible
explanation of the mechanism of ophthalmoplegic
migraine. **Neurology**, 10:1079 - 1084
96. Weber, R.B. and Reinmuth, O.M. (1972): The treatment of
migraine with propranolol. **Neurology**, 22:366 - 369
97. Weerasuriya, K., Patel, L. and Turner, P. (1982):
Beta-adrenoceptor blockade and migraine.
Cephalalgia, 2:33 - 45
98. Widerøe, T.E. and Vigander, T. (1974): Propranolol in the
treatment of migraine. **Br. Med. J.**, 2:699 - 701
99. Willborough, J.O. (1981): The pathophysiology of vegetative
symptoms in migraine. **Lancet**. Aug. 29:445 - 446
100. Wolff, H.G. and Dalessio, D.J. (1972): Headache and other
head pain, 3rd Edition, Oxford University Press,
New York

Ich danke Herrn Prof. Dr. R. Schiffter für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Ines Lachmund, geb. am
28. 10. 1944 in Bad Rehburg, Kreis
Nienburg, als Tochter des Buch-
händlers Günther Lachmund und dessen
Ehefrau Marie-Luise geb. Bachmann.
Familienstand: ledig
Jetzige Wohnung: 1000 Berlin 30,
Landshuter Straße 27

Schulen:

Grundschule in Hannover von 1951 bis
1955; Realschule in Bad Pyrmont von
April 1955 bis März 1961; Sprachen-
schule in Hameln von April 1961 bis
März 1962 mit Zertifikat als Fremd-
sprachenkorrespondentin für Englisch
und Französisch

Frühere

Berufstätigkeit:

Von April 1962 bis September 1966
berufstätig in Hamburg als Steno-
kontoristin und Sekretärin; von
Oktober 1966 bis April 1971 berufs-
tätig in Berlin als Sekretärin und
Sachbearbeiterin

Abitur:

Von Mai 1971 bis Januar 1973 Vorbe-
reitung zum Hochschulstudium ohne
Reifezeugnis (Begabtenprüfung);
Prüfung abgelegt am 10. 2. 1973 beim
Senator für Schulwesen in Berlin

Studium:

Immatrikulation zum Studium der
Humanmedizin an der Freien Universität
Berlin zum SS 1973. Abschluß des
Studiums im WS 1979. Approbation als
Ärztin am 23. 11. 1979

Jetzige

Berufstätigkeit:

Vom 1. 1. 1980 bis 14. 4. 1981
Assistenzärztin der Neurologisch-
Psychiatrischen Abteilung des
Krankenhauses Neukölln, Chefarzt
Prof. Dr. H. Glasner. Seit dem
15. 4. 1981 Wissenschaftliche Mit-
arbeiterin der FUB, FB 02 - WE 08 -,
unter der Leitung von Prof. Dr. R.
Schiffter bis zu dessen Fortgang
Ende August 1981; seitdem unter der
Leitung von Prof. Dr. P. Marx. Am
1. 5. 1983 Wechsel in die
Psychiatrische Klinik der FUB, FB
03 - WE 12 - (Prof. Dr. H. Helmchen),
im Rahmen der Facharztausbildung
Neurologie und Psychiatrie

